

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra biochemie



Souvislost mezi zánětlivým a nádorovým onemocněním

Link between inflammation and cancer

Bakalářská práce

Jaroslav Schierl

Vedoucí práce: RNDr. Jitka Poljaková, Ph.D.

Praha, 2017

Prohlášení

Prohlašuji, že tuto bakalářskou práci jsem vypracoval samostatně pod vedením RNDr. Jitky Poljakové, PhD. a všechny použité prameny jsem řádné citoval.

V Praze

Podpis _____

Jaroslav Schierl

Poděkování

Děkuji své školitelce RNDr. Jitce Poljakové, Ph.D. za odborné konzultace a velkou trpělivost.

Zároveň bych rád poděkoval i své rodině a přátelům, zejména pak Bc. Denisovi Cmuntovi a JUDr. Vladislavu Vnenkovi, za jejich bezmeznou podporu v průběhu mého celého studia.

Abstrakt

Chronický zánět vyvolaný řadou podnětů může vést k rozvoji nádorového onemocnění. Mezi tyto podněty patří jak dlouhodobé infekce, tak další biologické, chemické či fyzikální faktory endogenního i exogenního původu, jako je například tabákový kouř, alkohol, radiace, obezita aj. Zánětlivý proces řídí buňky imunitního systému, které tak mohou přispět ke vzniku nádoru produkcí reaktivních částic kyslíku a dusíku, jež poškozují buněčné struktury, nebo uvolňováním cytokinů, důležitých mediátorů zánětu, které vedou ke zvýšené proliferaci buněk a angiogenezi. Ovšem kromě toho, že chronický zánět zvyšuje riziko tumorigeneze, se také buňky imunitního systému podílí na tvorbě tzv. zánětlivého mikroprostředí nádoru. Jedná se zejména o makrofágy asociované s nádorem, dendritické buňky a T-lymfocyty. Toto komplexní mikroprostředí nádoru je mimo jiné charakteristické přítomností řady mediátorů zánětu, které napomáhají proliferaci maligních buněk, progresi a metastazování nádoru a angiogenezi. Tato bakalářská práce popisuje klíčové pronádorové i protinádorové faktory, které se zároveň účastní zánětlivého procesu. Jedná se o prozánětlivé cytokiny, enzymy a transkripční faktory. Důležitou úlohu v imunitní odpovědi má zejména transkripční faktor NF- κ B, který působí na velké množství genů, čímž spouští další signalizační dráhy, přičemž také jeho úloha v tumorigenezi je velmi komplexní. Správné a dostatečné porozumění tomu, jak se na rozvoji nádoru podílí zánětlivé buňky a jak přispívají k tvorbě podpůrného nádorového mikroprostředí na molekulární úrovni, je důležité pro identifikaci vhodných cílů terapeutického zásahu jak při prevenci v případě chronického zánětu, tak také v léčbě již rozvinutých nádorů.

Klíčová slova: nádor, zánět, imunitní systém, leukocyty, mikroprostředí, cytokiny, chemokiny, NF- κ B, TNF, TGF- β , interleukiny, MIF, COX-2, iNOS, STAT3, HIF-1 α

Abstract

Chronic inflammation caused by many initiators can lead to a development of a tumor disease. Among these initiators, we found chronic infections as well as other biological, chemical or physical factors which have endogenous and exogenous origins as for example tobacco smoke, alcohol, radiation, obesity and others. The inflammatory response is orchestrated by immune system cells which contribute to a tumorigenesis by producing reactive oxygen and nitrogen species which harm cell structures, and by releasing cytokines – important mediators of inflammation – which increase cell proliferation and angiogenesis. But apart from higher risk of tumourigenesis due to chronic inflammation, the immune system cells also participate in tumor microenvironment formation. The main contributors are tumor associated macrophages, dendritic cells and T-cells. Besides other things, the complex tumor microenvironment is characterized by the presence of many inflammation mediators which assist in malignant cell proliferation, tumour progression and metastasis and angiogenesis. This bachelor thesis describes the key protumor and antitumor factors which are also involved in the inflammation process. These factors include proinflammatory cytokines, enzymes and transcription factors. The transcription factor NF- κ B plays an important role in the inflammatory response. It acts on lots of genes causing activation of further signal pathways and its role in tumorigenesis is very complex as well. Right and deep understanding of the role of the inflammatory cells in the tumor development and in the tumor supporting microenvironment formation on the molecular level is important for identification of suitable therapeutic targets in the prevention of chronic inflammation but also in the treatment of developed tumors.

(In Czech)

Key words: tumor, inflammation, immune system, leukocytes, microenvironment, cytokines, chemokines, NF- κ B, TNF, TGF- β , interleukins, MIF, COX-2, iNOS, STAT3, HIF-1 α

Obsah

Seznam zkratek	7
1. Úvod.....	10
2. Cíl práce	10
3. Zánět	11
3.1 Akutní zánět	13
3.2 Chronický zánět	14
4. Buňky imunitního systému asociované se zánětem a nádorovým onemocněním	15
4.1 TAM.....	17
4.2 Dendritické buňky.....	18
4.3 T-lymfocyty.....	18
5. Klíčové faktory spojující zánět s nádorovým onemocněním.....	19
5.1 Cytokiny.....	21
5.1.1 TNF- α	21
5.1.2 TGF- β	23
5.1.3 Interleukiny.....	25
5.1.4 Chemokiny	27
5.1.5 MIF	28
5.3 Enzymy	29
5.3.1 COX-2	29
5.3.2 iNOS.....	30
5.4 Transkripční faktory.....	31
5.4.1 NF- κ B	31
5.4.2 STAT3	39
5.4.3 HIF-1 α	41
6. Majoritní původci zánětu vedoucí k rozvoji nádorového onemocnění.....	42

7. Vybrané cíle terapeutického zásahu, prevence a léčba	46
7.1 NSAIDs	46
7.2 Inhibitory transkripčních faktorů	48
7.3 Inhibitory cytokinů	48
8. Závěr	50
9. Reference	51

Seznam zkratek

BAFF-R	receptor faktoru aktivující B-lymfocyty, z angl. B-cell activation factor receptor
CCR7	CC chemokinový receptor 7, z angl. CC chemokine receptor 7
CD44	klastr diferenciacce 44, z angl. cluster of differentiation 44
CD74	klastr diferenciacce 74, z angl. cluster of differentiation 74
c-MYC	myelocystomatózní onkogen, z angl. myelocystomatosis oncogene
COX-1	cyklooxygenáza 1
COX-2	cyklooxygenáza 2
CTL	cytotoxický T-lymfocyt
CXCL12	CXC chemokinový ligand 12, z angl. CXC chemokine ligand 12
CXCL12	CXC chemokinový ligand 14, z angl. CXC chemokine ligand 14
CXCR1	CXC chemokinový receptor 1, z angl. CXC chemokine receptor 1
CXCR2	CXC chemokinový receptor 2, z angl. CXC chemokine receptor 2
CXCR4	CXC chemokinový receptor 4, z angl. CXC chemokine receptor 4
DNA	deoxyribonukleová kyselina, z angl. deoxyribonucleic acid
ECM	extracelulární matrix
EGF	epidermální růstový faktor, z angl. epidermal growth factor
EGFR	receptor epidermálního růstového faktoru, z angl. epidermal growth factor receptor
GM-CSF	faktor stimulující kolonie granulocytů-makrofágů, z angl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GP130	glykoprotein 130
HCC	z angl. haemofiltrate CC chemokine
HIF-1	hypoxií indukovaný faktor 1, z angl. hypoxia-inducible factor 1
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti, z angl. human immunodeficiency virus
I κ B	inhibitory NF- κ B, z angl. inhibitors of NF- κ B
IKK	kináza I κ B, z angl. I κ B kinase
IL	interleukin
IL-1R	receptor pro IL-1, z angl. IL-1 receptor

iNOS	inducibilní syntáza oxidu dusnatého, z angl. „inducible nitric oxide synthase
JAKs	Janusovy kinázy, z angl. Janus kinases
LPS	lipopolysacharidy
LTβR	receptor lymfotoxinu β, z angl. lymphotoxin β-receptor
<i>Mad</i>	gen pro protein „mothers against decapentaplegic“
MAD	protein „mothers against decapentaplegic“
MAP3K	z angl. mitogen-activated protein kinase kinase kinase
MCP-1	chemotaktický protein monocytů, z angl. monocyte chemotactic protein
MEKK3	z angl. mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3
MHC	hlavní histokompatibilní komplex, z angl. major histocompatibility complex
MHSC	multipotentní hematopoetická kmenová buňka, z angl. multipotent hematopoietic stem cell
MIF	inhibiční faktor migrace makrofágů, z angl. macrophage migration inhibitory factor
mRNA	mediátorová RNA, „messenger“ RNA
NEMO	esenciální modulátor NF-κB, z angl. NF-κB Essential Modulator
NF-κB	nukleární faktor „zesilovač κ-lehkého řetězce aktivovaných B-lymfocytů, z angl. nuclear factor 'κ-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NIK	kináza indukující NF-κB, z angl. NF-κB inducing kinase
NK	z angl. natural killer
NSAIDs	nesteroidní protizánětlivé léky, z angl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs
P21	protein o velikosti 21 kDa
p53	protein o velikosti 53 kDa
PDGF	růstový faktor odvozený od krevních destiček, z angl. platelet-derived growth factor
pH	záporný dekadický logaritmus aktivity oxoniových kationtů
<i>Ras</i>	gen, z angl. rat sarcoma
RHD	homologní doména Rel, z angl. Rel homology domain.
ROS	reaktivní kyslíkové částice, z angl. reactive oxygene species
RNA	ribonukleová kyselina, z angl. ribonucleic acid
RNS	reaktivní dusíkaté částice, z angl. reactive nitrogene species

SDF-1	faktor 1 odvozený od stromálních buněk, z angl. stromal-cell-derived factor 1
<i>Sma</i>	gen, z angl. small body size
SMAD	protein mothers against decapentaplegic
SMAD2	protein mothers against decapentaplegic homolog 2
SMAD3	protein mothers against decapentaplegic homolog 3
SMAD4	protein mothers against decapentaplegic homolog 4
STAT	signální přenašeče a aktivátory transkripce, z angl. signal transducers and activators of transcription
STAT3	signální přenašeče a aktivátory transkripce 3, z angl. signal transducers and activators of transcription 3
TAM	makrofágy asociované s tumorem, z angl. tumor associated macrophages
TAB1	z angl. TGF- β activated kinase 1 binding protein 1
TAB2	z angl. TGF- β activated kinase 1 binding protein 2
TAK1	z angl. TGF- β -activating kinase 1
TGF	transformující růstový faktor, z angl. transforming growth factor
TGF- β RI	receptor TGF- β typu I, z angl. TGF- β type I receptor
TGF- β RII	receptor TGF- β typu II, z angl. TGF- β type II receptor
Th	pomocné T lymfocyty, z angl. T-cell helper
TLRs	receptory podobné Toll, z angl. Toll-like receptors
TNF- α	tumor nekrotizující faktor α , z angl. tumour necrosis factor α
TNFR	receptor pro tumor nekrotizující faktor, z angl. tumor necrosis factor receptor
<i>TP53</i>	gen pro protein p53
TYK2	tyrosin kináza 2
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor, z angl. vascular endothelial growth factor
WHO	Světová zdravotnická organizace, z angl. World Health Organisation

1. Úvod

Souvislost mezi zánětem a nádorovým onemocněním je známá už po mnoho let. Již v roce 1863 německý lékař Rudolf Virchow uvedl, že na místech chronického zánětu dochází k nádorovému bujení. Od té doby se podařilo lépe porozumět tomuto vztahu¹. Ukázalo se, že mnoho rizikových faktorů vzniku nádoru, mezi něž patří například chronická infekce, tabákový kouř, alkohol, obezita, radiace nebo polutanty, působí tumorigenezi prostřednictvím zánětlivého procesu².

Neustále přibývajících epidemiologických studie tento fakt, že chronická zánětlivá onemocnění jsou často spojeny s vyšším rizikem nádorového onemocnění, jen podporují^{1,3}. Jako ukázka mohou posloužit data z roku 2000, kdy chronickým zánětlivým onemocněním bylo přisuzováno přibližně 15 % všech diagnostikovaných nádorů⁴, v roce 2008 to již bylo 25 % a toto číslo pravděpodobně s narůstajícími znalostmi etiologie zánětu, respektive nádorových onemocnění, a biochemického pozadí ještě vzroste⁵.

Výzkum zaměřený na vztah mezi zánětem a nádorovým onemocněním se nejdříve zabýval již v té době dobře známými reaktivními částicemi kyslíku a dusíku. Bylo zkoumáno, zda tyto reaktivní částice, které jsou hojně generovány zánětlivými buňkami, zejména leukocyty, které se nacházejí v zánětlivých ložiscích, aby ničily infekční agens, mohou působit mutagenně a vyústit k iniciaci nádoru⁶. V současné době bylo zjištěno, že rozvoj nádorů, který je asociovaný se zánětem, může být procesem řízeným právě buňkami imunitního systému, respektive řadou látek, které tyto buňky produkují do svého okolí. Tyto látky pak napomáhají vzniku tzv. nádorového mikroprostředí. Ačkoliv zánětlivá odpověď může ve výsledku potlačit samotný růst nádoru, může stejně tak usnadnit rozvoj malignity skrze mnoho signálních drah, které se tohoto procesu účastní⁷.

2. Cíl práce

Tato bakalářská práce si klade za cíl uvést a popsat klíčové pronádorové a protinádorové faktory, které participují jak na zánětlivé imunitní odpovědi, tak i na procesu tumorigeneze.

3. Zánět

Zánětlivý proces je součást vrozené imunity jakožto obecná odpověď na poškození tkáně. Makroskopické projevy zánětu byly známy již antickému světu. Aulus Cornelius Celsus, římský encyklopedista žijící na přelomu letopočtu, popisuje ve svém díle *De Medicina* čtyři znaky zánětu, a to zarudnutí (*Rubor*), otok (*Tumour*), zteplání (*Calor*) a bolest (*Dolor*). Pátý znak, ztrátu funkce (*Functio laesa*), přidal v 19. století Rudolf Virchow. Za tyto projevy v místě zánětu jsou zodpovědné mimo jiné vazodilatace a zvýšená prokrvenost, zvýšený buněčný metabolismus či extravazace krevní plasmy a v ní rozpuštěných látek⁸.

Poškození tkáně může mít fyzikální, chemické či biologické příčiny, jejichž působením vznikají podněty, které spouští signální dráhy vedoucí ke vzniku zánětu. Podněty mohou být exogenního původu (sem řadíme látky mikrobiálního původu, cizí částice jako je azbest, alergen, iritující či toxické látky), nebo endogenního původu (mezi ně patří signální molekuly uvolněné ze stresovaných, špatně fungujících a mrtvých buněk a z poškozené tkáně, dále se jedná o endogenní krystaly či produkty rozpadu extracelulárního matrix v poškozené tkáni)⁹.

Tyto podněty, iniciátory zánětlivé reakce, se vážou na své specifické receptory. Vazba ligandu na receptor vede k jeho aktivaci a následnému spuštění signální dráhy, která způsobí produkci či uvolnění takzvaných mediátorů, látek spouštějících a regulujících samotný zánětlivý proces⁹. Mezi nejlépe prostudované receptory prozánětlivých stimulů patří „receptory podobné Toll“ (TLRs, z angl. Toll-like receptors). Jedná se o rodinu transmembránových proteinů, jež jsou exprimovány ve fagocytyjících buňkách (makrofágy, neutrofily, dendritické buňky). Vazbou ligandu spouští konzervovanou signální dráhu, která aktivuje transkripční faktory důležité pro zánětlivou a imunitní odpověď, zejména se jedná o transkripční faktor NF- κ B (nukleární faktor zesilovač κ -lehkého řetězce aktivovaných B-lymfocytů, z angl. „nuclear factor κ -light-chain-enhancer of activated B-cells“)¹⁰.

Mediátory zánětu mohou být uvolněny či produkovány buňkami lokálně v místě zánětu nebo mohou být aktivovány z prekursorů kolujících v krevním oběhu. Jejich aktivita je krátkodobá a přísně regulovaná. Poté, co jsou mediátory uvolněny a aktivovány, dochází k jejich rychlé degradaci, enzymové deaktivaci, eliminaci či inhibici^{9,11}. Hlavní mediátory zánětu můžeme rozdělit na základě jejich biochemických vlastností do 6 skupin⁹.

Zprv se jedná o vazoaktivní aminy, kam patří histamin a serotonin a které působí vazodilataci a zvyšují permeabilitu cév. Druhou skupinou jsou vazoaktivní peptidy, jež

ovlivňují vlastnosti cév buď přímo (například bradykinin), nebo zprostředkovaně působením uvolnění histaminu z žírných buněk (například substance P). Do třetí skupiny řadíme fragmenty komplementu C3a, C4a a C5a známé pod pojmem anafylatoxiny. V místě zánětu působí jako chemoatraktanty pro leukocyty a zároveň také zprostředkovaně působí vazodilataci a permeabilizaci cévní stěny působením na žírné buňky. Čtvrtou skupinu tvoří mediátory lipidové povahy. Vápenatými ionty aktivovaná cytosolární fosfolipáza A2 štěpí fosfatidylcholin za vzniku arachidonové a lysofosfatidové kyseliny. Z arachidonové kyseliny vznikají působením cyklooxygenáz prostaglandiny zvyšující vazodilataci, vnímání bolesti nebo vyvolávající horečku. Lipoxigenázovou aktivitou vznikají z kyseliny arachidonové leukotrieny a lipoxiny⁹. Tyto posledně jmenované spolu s dalšími faktory inhibují zánět a vedou k jeho ukončení¹². Mezi lipidové mediátory patří také faktory aktivující krevní destičky, které vznikají derivací lysofosfatidové kyseliny. Také působí jako chemoatraktanty leukocytů, vazodilatační či vazokonstrikční agens a aktivují krevní destičky. Zapáté se jedná o prozánětlivé cytokiny, jako je například tumor nekrotizující faktor α (TNF- α , z angl. „tumour necrosis factor α “) či některé interleukiny (IL), které jsou produkovány několika typy buněk a mají také více funkcí. Patří mezi ně i chemokiny, jež kontrolují extravazaci leukocytů a jejich chemotaxi do místa poškození tkáně. Šestou skupinu pak představují některé proteolytické enzymy (např. kathepsiny, metaloproteázy extracelulární matrix), jež mají různé funkce. Mimo jiné se svou aktivitou účastní remodelace tkáně, epitheliálně-mesenchymální tranzice, migrace leukocytů nebo aktivace fragmentů komplementu^{9,11}.

Cílem zánětlivého procesu je ohraničit a eliminovat příčinu poškození tkáně (např. patogen nebo toxickou látku), odstranit poškozenou tkáň a poskytnout prostředí pro její regeneraci, umožnit adaptaci na stres, případně obnovit homeostázu^{9,10}. V případě, že je celý tento proces rychlý (tj. v řádu hodin až několika dnů), hovoříme o akutním zánětu. Pokud ale prozánětlivý stimul a také reakce na něj přetrvává (dny, měsíce či roky), jedná se o zánět chronický. Oba typy se od sebe v několika ohledech liší¹¹. Prospěšná úloha zánětlivého procesu se zdá být zřejmá. Přesto v některých případech, zejména pak při dlouhodobém zánětu s trvající příčinou či při poškození regulačních mechanismů, dochází k patologickým projevům zánětu, jako je autoimunita, autozánětlivé choroby, poškození zdravé tkáně nebo vznik a rozvoj neoplazií^{9,11}.

3.1 Akutní zánět

Akutní zánětlivá reakce má za cíl rychle přivést do místa poškození tkáně leukocyty a proteiny krevní plasmy. Vyvolat ji mohou různé podněty, jako jsou například infekce, trauma, nekróza tkáně způsobená různými příčinami, cizí částice, endogenní krystaly či také imunitní hypersenzitivní reakce¹¹.

Akutního zánětu se účastní dva důležité děje, při kterých se uplatňují některé z výše zmíněných mediátorů. Prvním z těchto dějů je změna vlastností cév. Dochází k vazodilataci a nárůstu průtoku krve, což má za cíl přivést do místa zánětu dostatek bílých krvinek a plasmatických proteinů. Dále se zvyšuje permeabilita endothelu, čímž je umožněna extravazace leukocytů i plasmatických proteinů. Dojde tak ke zvýšení osmotického tlaku v mezibuněčném prostoru a hromadění tekutiny, tzv. exudátu. Často také vzniká sraženina v důsledku pronikání fibrinogenu a dalších proteinů mimo krevní řečiště¹¹.

Druhým dějem je buněčný proces, konkrétně hromadění a aktivace bílých krvinek v místě zánětu. Hromadění je umožněno zvýšenou propustností cévních stěn a působením chemoatraktivních látek, kterými jsou nejen některé mediátory, ale také látky vlastní patogenům (např. N-formylmethionin). Typ hromaděných leukocytů je dán jednak stářím zánětu, jednak typem stimulu, jenž zánět vyvolal. V případě akutního zánětu převažují neutrofily, a to z několika důvodů: představují nejpočetnější typ leukocytů v krvi, rychle reagují na chemokiny a pevněji adherují k endothelu, což je nutné pro zahájení extravazace. Leukocyty přítomné v místě zánětu jsou následně aktivovány mediátory a jinými podněty (např. patogeny, látkami uvolněnými z nekrotických buněk)¹¹.

V případě, že poškozená tkáň dokáže regenerovat, může akutní zánět vyústit v proces hojení a následné plnohodnotné obnovení tkáně. Pokud je zničeno značné množství tkáně nebo je poškozena tkáň, která není schopna regenerace, dochází k vyplnění prostoru pojivovou tkání a zjizvení. Není-li problém vyřešen během akutní fáze zánětu, může přejít v chronický zánět^{10,11}.

3.2 Chronický zánět

Chronický zánět vykazuje odlišné znaky od zánětu akutního. Jedná se zejména o přítomnost jiného typu leukocytů, a to makrofágů, lymfocytů a plazmatických buněk. Dále se jedná o poškození tkáně způsobené samotným zánětlivým procesem a opravu v podobě angiogeneze a fibrózy vedoucí ke ztrátě funkce^{8,11}.

K rozvoji chronického zánětu může dojít v důsledku neukončeného akutního zánětu jako prvotní reakci na poškození, ale v některých případech může být chronický zánět primární odpovědí na prozánětlivý podnět. Mezi jeho příčiny patří přetrvávající infekce způsobené celou řadou mikrobů. Dále pak chronický zánět vyvolává imunitou zprostředkovaná zánětlivá onemocnění způsobená nepřiměřenou imunitní reakcí, autoimunitní a alergické choroby. Chronický zánět může být způsoben také dlouhodobou expozicí potenciálně toxickým látkám exogenního i endogenního původu¹¹.

Dlouhodobé působení mírné formy zánětu hraje důležitou roli v patogenezi některých onemocnění, která nejsou považována původně za zánětlivé poruchy. Jedná se o neurodegenerativní onemocnění (např. Alzheimerovu chorobu), aterosklerózu, metabolické syndromy či některé typy nádorů¹¹.

4. Buňky imunitního systému asociované se zánětem a nádorovým onemocněním

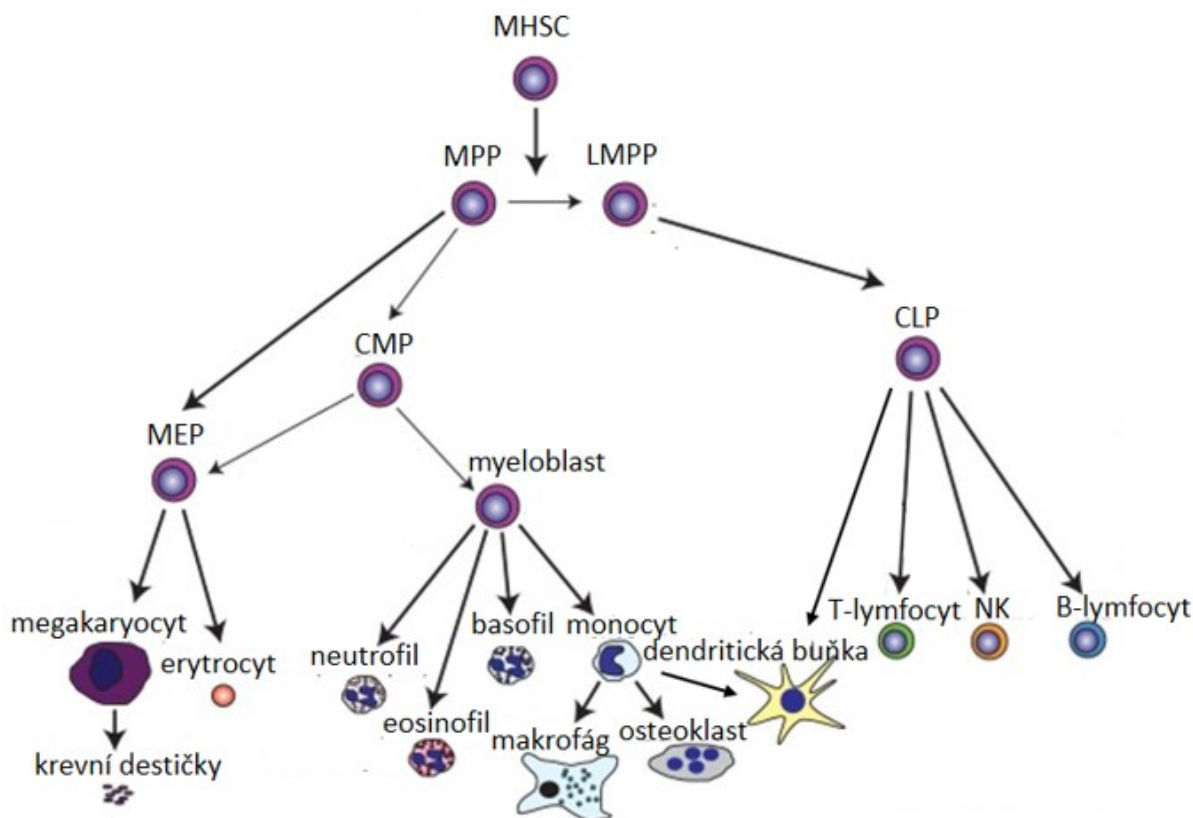
Imunita představuje komplexní soubor procesů zprostředkovaných imunitním systémem, jejímž hlavním úkolem je ochránit mnohobuněčný živočišný organismus před vnikem jemu cizích částic, včetně patogenních mikroorganismů a jejich škodlivému působení. Vedle toho také imunita například zajišťuje odstranění poškozených, nefunkčních či nádorových buněk. Imunitní systém je autotolerantní, to znamená, že nepůsobí proti tělu vlastním, zdravým buňkám^{13,14}.

Imunitu dělíme na vrozenou a získanou. Jako vrozenou imunitu chápeme v širším kontextu také fyzikální, chemické a mikrobiální bariéry (např. pokožka, mukózní povrch sliznic), v užším smyslu pak tu část imunitního systému, která zahrnuje zejména fagocytující buňky imunitního systému (neutrofily, makrofágy, monocyty), rozpustné proteiny a další biologicky aktivní látky přítomné v biologických tekutinách nebo uvolněné jako odpověď na podnět (jedná se zejména o proteiny komplementu či cytokiny). Vrozená imunita je nespecifická, na druhou stranu ale poskytuje rychlou imunitní odpověď^{14,15}.

Získaná imunita se vyskytuje jen u obratlovců a zodpovědné za ní jsou B a T-lymfocyty. Její podstatou je tvorba specifických protilátek proti antigenům, jež jsou typické pro daný cizí organismus. Jedná se o velmi efektivní a selektivní nástroj imunitní odpovědi, na druhou stranu ale je potřeba k jeho mobilizaci několika dnů či týdnů. Důležitou vlastností získané imunity je imunitní paměť, díky které dochází ke zkrácení nutné doby její mobilizace v případě, že se imunitní systém setká s antigenem, proti kterému vytvořil protilátky již dříve^{13,14}.

Buňky imunitního systému, leukocyty, společně s erytrocyty a krevními destičkami vznikají v procesu zvaném hematopoéza (Obr. 1, strana 16). Na jejím počátku se nachází multipotentní hematopoetická kmenová buňka (MHSC, z angl. „multipotent hematopoietic stem cell“), která se nachází v kostní dřeni. Tato buňka diferencuje na dva typy progenitorních buněk, a dává tak vzniknout dvěma buněčným liniím – lymfoidní a myeloidní. Tyto progenitory následně diferencují za vzniku všech typů krevních buněk^{15,16}. Ze společného lymfoidního progenitoru se mohou vyvinout dendritické buňky či lymfocyty^{17,18}. Mezi poslední jmenované patří granulární lymfocyt NK (z angl. „natural killer“), T-lymfocyt a B-lymfocyt¹⁷. Ze společného myeloidního progenitoru diferencuje jednak progenitor dávající následně vzniknout erytrocytům a megakaryocytům, které se poté

rozpadají na krevní destičky, jednak myeloblast. Z něj se vyvíjí granulocyty (neutrofilní, bazofilní a eosinofilní) a monocyty, ze kterých se následně diferencují makrofágy⁷ či myeloidní dendritické buňky¹⁸.



Obr. 1: Hematopoéza: Na začátku procesu krvetvorby je multipotentní hematopoetická kmenová buňka (MHSC), která dává vzniknout v několika diferenciačních stupních progenitorním buňkám. Z nich následně vznikají všechny krevní buňky a krevní destičky. MPP – multipotentní progenitor, LMPP – lymfoidní primární MPP, CMP – společný myeloidní progenitor (z angl. „common myeloid progenitor“), CLP – společný lymfoidní progenitor (z angl. „common lymphoid progenitor“), MEP – progenitor megakaryocytů a erytrocytů (z angl. „megakaryocyte-erythrocyte progenitor“). Převzato a upraveno z¹⁹.

Jak již bylo zmíněno v předchozí kapitole, zánět tvoří rizikový faktor pro vznik nádorů, a to z několika důvodů. Během zánětlivého procesu fagocyty produkují reaktivní kyslíkové a dusíkaté částice (ROS/RNS, z angl. „reactive oxygene / nitrogene species“), které poškozují DNA, buněčné membrány a narušují buněčné procesy²⁰. Dále pak chronický zánět vede k opakovaným cyklům poškození buněk a jejich nahrazení proliferací, jejíž vysoká aktivita je spojena s náchylností DNA k poškození a prosazení růstu maligních

buněk. K abnormálnímu růstu tkáně také mohou přispívat angiogenní faktory a cytokiny, které jsou uvolňovány v místě zánětu^{4,21}. Naproti tomu jsou ale buňky imunitního systému schopné rozpoznat antigeny spojené s nádory, a tudíž proti nim vyvolat imunitní odpověď^{22,23}. I v případě poškození tkáně nádory je zánětlivá reakce primární odpovědí na toto poškození²¹.

Vedle toho ovšem nádorové bujení vyvolává vznik zánětlivého mikroprostředí v jeho okolí, a to už díky iniciovaným buňkám, ve kterých dojde k aktivaci onkogenu či deaktivaci tumor-supresorového genu, což vede k produkci prozánětlivých cytokinů²³. V tomto mikroprostředí najdeme přítomny buňky imunitního systému (žírné buňky, makrofágy, NK buňky, neutrofily, dendritické buňky i T a B-lymfocyty) a mediátory zánětu (jako jsou cytokiny, které jsou nejdůležitějšími komunikačními molekulami, a prostaglandiny)²⁴.

Zánětlivé mikroprostředí nádoru napomáhá proliferaci a přežití maligních buněk, podporuje angiogenezi a metastazování, působí proti náležité imunitní odpovědi a mění odpověď na hormony a chemoterapeutika²⁴.

4.1 TAM

Makrofágy asociované s tumorem (TAM, z angl. „tumor associated macrophages“) jsou nejhojněji zastoupenými leukocyty v mikroprostředí nádorů²¹. Jedná se o příklad buněk imunitního systému s dvojí rolí. Na jednu stranu mohou působit cytotoxicky na nádorové buňky a stimulovat lymfocyty v obranné reakci, na druhou stranu některé cytokiny mohou potlačit protinádorové vlastnosti TAM, které poté produkcí vlastních cytokinů (např. IL-1) nebo například růstového faktoru odvozeného od krevních destiček (PDGF, z angl. „platelet-derived growth factor“) podporují růst nádoru. TAM také secernují metaloproteázy, jež degradují extracelulární matrix (ECM) a napomáhají tak rozšiřování a invazi nádoru^{21,25}. Sekrecí dalších faktorů, jako je například vaskulární endotheliální růstový faktor (VEGF, z angl. „vascular endothelial growth factor“), se podílí na angiogenezi, která je důležitá pro růst nádoru²⁵.

Hromadění TAM v okolí tumoru je řízeno chemotaktickými proteiny, mezi něž patří například MCP-1 (z angl. „monocyte chemotactic protein“), chemokiny, které jsou produkovány mimo jiné nádorovými buňkami. Na rozdíl od jiných makrofágů TAM v některých nádorech vykazují značnou proliferaci, jež je stimulována parakrinně²⁶. Ukázalo se, že vysoký počet TAM koreluje obecně se špatnou prognózou²⁷.

4.2 Dendritické buňky

Působením stimulujícího faktoru GM-CSF (z angl. „granulocyte-macrophage colony-stimulating factor“), IL-4 a 13 diferencují monocyty v nezralé dendritické buňky. Ty následně migrují do zanícené tkáně, kde vážou antigeny a dozrávají (např. působením IL-1 nebo lipopolysacharidu, (LPS)). Poté se přesouvají do lymfatických uzlin, aby aktivovaly T-lymfocyty²¹. Migrace dendritických buněk je řízena řadou chemoatraktantů, jmenovat můžeme například N-formylmethionin, C5a produkt komplementu nebo chemokiny, které jsou produkovány jak v místě zánětu, tak také v lymfatických uzlinách²⁸.

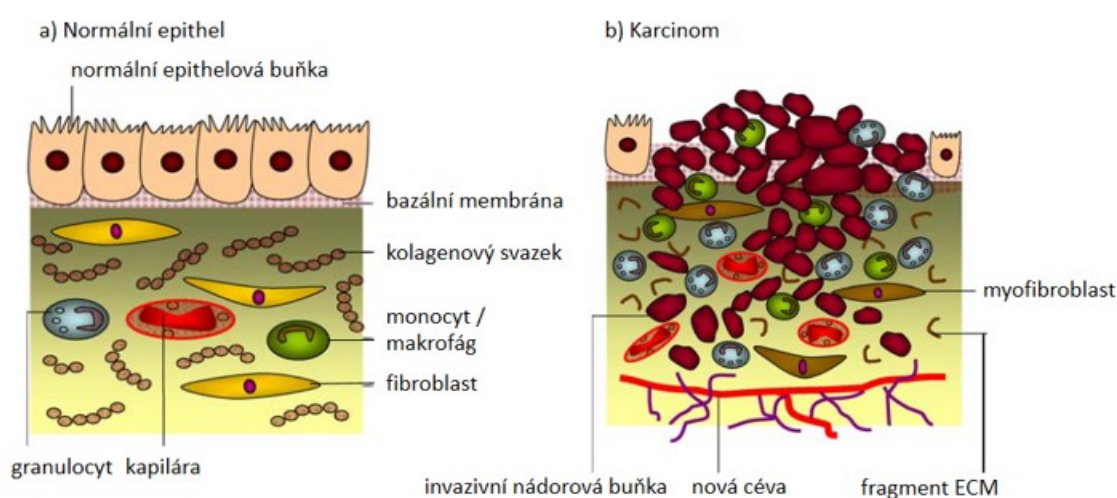
Tumory se protinádorovému působení imunitního systému mimo jiné vyhýbají tím, že dendritické buňky udržují v nezralém stavu a neschopné aktivovat T-lymfocyty, nebo tím, že vyvolávají jejich apoptózu. Dále také jsou z nádoru uvolňovány další faktory (např. IL-6), které stimulují dozrávání myeloidních prekurzorů dendritických buněk v makrofágy²⁹.

4.3 T-lymfocyty

T-lymfocyty jsou v závislosti na jejich typu různě zastoupeny v zánětlivém mikroprostředí nádorů. Dle podmínek mohou působit protinádorově, nebo naopak mohou k rozvoji nádoru přispívat^{30,31}. Rozdělit je můžeme dle receptorů, které mají na povrchu. CD8+ cytotoxické T lymfocyty (CTL), které mají, jak název napovídá, po své aktivaci setkáním s antigenem prezentovaným na hlavním histokompatibilním komplexu I (MHC I, z angl. „major histocompatibility complex“) cytotoxický účinek. CD4+ pomocné T lymfocyty (Th, z angl. „T-cell helper“) jsou aktivovány setkáním s antigenem prezentovaným na MHC II, čímž dojde k uvolnění cytokinů, jež dále aktivují další buňky v okolí¹⁵. U některých druhů nádorů se ukazuje, že zvýšený počet T-lymfocytů, zvláště pak CTL a Th koreluje s lepší prognózou pro vyléčení, jako například v případě kolorektálního karcinomu³². Na druhou stranu v jiných případech přispívají některé typy T-lymfocytů k promoci, progresi či metastazování nádorů. Jedná se například o CD8+ T-lymfocyty, Th1 produkující interferon γ ^{33,34}. K rozvoji nádoru přispívá i Th2 produkcí IL-13 či Th17, které produkují IL-17 vedoucí k produkci IL-6, jenž následně aktivuje signální přenašeče a aktivátory transkripce 3 (STAT3, z angl. „signal transducers and activators of transcription“), který je diskutován dále v této práci. Pronádorově také působí narušení cytotoxické funkce CTL, a to působením faktoru uvolňovaného přímo z nádorových buněk^{35,36}.

5. Klíčové faktory spojující zánět s nádorovým onemocněním

Během formování nádoru produkují nádorové buňky cytokiny či transkripční faktory do svého okolí, které následně působí chemotaxi a přeprogramování řady jiných buněk, čímž vzniká tzv. nádorové mikroprostředí (Obr. 2)¹. Toto mikroprostředí, k jehož vytvoření přispívá také chronický zánět a které je do značné míry řízeno imunitními buňkami účastnícími se zánětu, vytváří nezbytné podpůrné okolí pro maligní proces mimo jiné i tím, že buňky v něm přítomné produkují transkripční faktory či cytokiny, jež přispívají k proliferaci buněk, progresi nádoru, angiogenezi a k rozvoji metastáz^{37,38}.



Obr. 2: Karcinogeneze: a) Dobře diferencovaný, stratifikovaný epitel je od stromatu oddělen jasně vymezenou bazální membránou. Ve stromatu se nachází fibroblasty, leukocyty, kolagenové svazky a zralé cévy. b) Nádorové buňky epitelu dávají vzniknout karcinomu. Ze stromatu vzniká nádorové mikroprostředí: fibroblasty diferencují v myofibroblasty, zvyšuje se počet leukocyte, ECM je degradován, přičemž jsou uvolňovány růstové faktory. Vyvolaná angiogeneze vede k tvorbě nových cév. Převzato a upraveno z³⁸.

Na tvorbě komplexního nádorového mikroprostředí se podílí kromě nádorových buněk a leukocytů také fibroblasty, buňky endothelu a jejich progenitory. Toto mikroprostředí je charakteristické odlišnou stavbou ECM³⁷. Oproti zdravé tkáni dochází ke změnám v produkci proteinů, jako je kolagen III, kolagen V či laminin, nebo kyseliny hyaluronové^{39,40}. Kromě produkce proteinů se na remodelaci ECM v okolí nádoru podílí také proteázy a glykosidázy degradující ECM. Patří mezi ně metaloproteázy, serinové,

cysteinové i aspartátové proteázy nebo heparanáza^{41–43}. Nejenže degradace ECM odstraňuje mechanickou bariéru pro migraci buněk, také má vliv na signální dráhy spojené s vazbou buněk na ECM^{43,44}, dále dochází k uvolňování fragmentů degradovaných složek ECM, které mohou vyvolávat biologickou odpověď, jako je například migrace buněk, stimulace makrofágů či inhibice angiogeneze⁴⁵. Na ECM jsou navíc vázány některé růstové faktory a cytokiny, které se během její degradace uvolňují, a působí tak na okolní buňky⁴⁶.

Ukázalo se, že fibroblasty přítomné v nádorovém mikroprostředí mohou mít dvojí roli dle jejich diferenciaci a stáří nádoru. Na jednu stranu mohou působit protinádorově, a to pomocí signalizace prostřednictvím transformačního růstového faktoru β (TGF- β , z ang. „transforming growth factor β “), na druhou stranu se fibroblasty, které mohou být diferencované v myofibroblasty, jednak podílí na změnách probíhajících v ECM a jednak uvolňují řadu růstových faktorů stimulujících proliferaci a růst nádoru⁴⁷. Pro tento růst i pro přežití nádoru je důležité jeho zásobení krví, proto v jeho mikroprostředí nacházíme řadu růstových faktorů vyvolávajících migraci a proliferaci endotheliálních buněk a jejich progenitorů, čímž je zajištěna angiogeneze a následný přísun krve k nádoru^{48,49}.

Leukocyty účastníci se zánětu a přítomné v mikroprostředí nádoru se maligního procesu účastní několika mechanismy a mohou působit jak protinádorově, tak také mohou nádorové bujení podporovat, a to produkcí řady růstových faktorů a cytokinů (např. IL, chemokiny aj.)³⁷, enzymů účastnících se produkce mediátorů zánětu (mj. cyklooxygenáza 2 (COX-2)⁵⁰ či inducibilní NO syntáza (iNOS)⁵¹) či transkripčních faktorů (např. NF- κ B, STAT3 hypoxií indukovaný faktor 1 α (HIF-1 α , z angl. „hypoxia-inducible factor 1 α “)), které ovlivňují přežití buněk, proliferaci, angiogenezi, invazivnost nádoru i produkci cytokinů⁵².

5.1 Cytokiny

5.1.1 TNF- α

Tumor nekrotizující faktor α lze bezesporu považovat za jeden z hlavních mediátorů zánětu, jenž je indukovaný širokým spektrem patogenních podnětů. Tento cytokin následně indukuje další mediátory zánětu, proteasy, které organizují zánětlivé odpovědi v organismu, a produkci volných radikálů. TNF- α je také produkovan buňkami nádorů, a může tak působit jako endogenní tumorový promotér. Úloha tohoto cytokinu je spojena se všemi kroky, které jsou zahrnuty v tumorigenezi, zejména v buněčné transformaci, vyhýbání se apoptóze, proliferaci, angiogenezi a metastazování⁵³.

Řada studií naznačuje, že TNF- α indukuje buněčnou transformaci, proliferaci a promoci nádorů^{1,53–55}. Komori se svou skupinou uvedl v článku z roku 1993, že humánní TNF- α je tisíckrát účinnějším nádorovým promotérem při indukci nádorového onemocnění než například kyselina okadová či 12-O-tetradekanoylforbol-13-acetát. Dále je v tomto článku uvedeno, že TNF- α značně zvyšuje rychlost buněčné transformace iniciované 3-methyl-cholantrenem ve fibroblastech. Kyselina okadová je mimo jiné schopna indukovat sekreci TNF- α z buněk fibroblastů, což naznačuje, že chemické nádorové promotéry mohou také indukovat sekreci tohoto cytokinu, který následně působí jako endogenní tumorový promotér⁵⁶.

Ačkoliv se původně předpokládalo, že se jedná pouze o produkt makrofágů, ukázalo se, že je TNF- α produkovan i širokou škálou nádorových buněk, jmenovitě například u buněk B-buněčných lymfomů^{57,58}, kožních T-buněčných lymfomů⁵⁹, megakaryoblastické leukemie⁶⁰, T-buněčné leukemie dospělých⁶¹, karcinomu prsu⁶², karcinomu tlustého střeva, plic, skvamózních buněk, cervikálního epitelu vaječníků a nádorů pankreatu^{63–66}, glioblastomu⁶⁷ a neuroblastomu⁶⁸. Ve většině těchto buněk TNF- α působí jako autokrinní růstový faktor. U některých buněčných typů je schopen indukovat expresi dalších růstových faktorů, které poté zprostředkovávají proliferaci nádorů. Například v cervikálních buňkách indukuje TNF- α expresi amfíregulinu, který indukuje proliferaci buněk⁶⁶, zatímco v pankreatických buňkách indukuje expresi receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR, z angl. „epidermal growth factor receptor“) a transformujícího růstového faktoru alfa (TGF- α , z angl. „transforming growth factor α “), který zprostředkovává proliferaci⁶⁴. Schmiegel se svým týmem uvádí v článku z roku 1993, že TNF- α indukuje expresi TGF- α

a EGFR v lidských pankreatických nádorových buňkách. Simultánní indukce systému ligand/receptor cytokinem TNF- α naznačuje, že tento cytokin moduluje autokrinní růstové regulační dráhy v nádorových buňkách pankreatu⁶⁴. TNF- α stimuluje proliferaci maligních cervikálních epitheliálních buněk skrze dráhu závislou na EGFR, která vyžaduje autokrinní stimulaci amfiregulinem⁶⁶.

TNF- α je velmi často detekovaný v lidských nádorech a asociovaný s obecně nepříznivou prognózou, ztrátou citlivosti k hormonům a kachexii/astenii. Zajímavá spojitost mezi TNF- α a malignitami byla identifikovaná v lidských ovariálních karcinomech. Z celkového počtu 63 biopsií nádorů ovariálního epithelu byla ve 45 případech zjištěna zvýšená exprese genu pro TNF- α ⁶⁹. V epitheliálních nádorových buňkách a TAM se vyskytovala ve velkém množství mRNA TNF- α , zatímco TNF- α protein byl primárně lokalizovaný v populaci makrofágů uvnitř či v těsné blízkosti oblastí nádorových buněk. Nalezená současná exprese TNF- α a jeho receptoru u karcinomu vaječníků naznačuje schopnost autokrinního i parakrinního účinku. TNF- α je konstitutivně produkován také buňkami B-buněčné chronické lymfocytové leukémie a trichocelulární leukémie a pravděpodobně má regulační roli v progresi neoplastického klonu v B-buněčných chronických lymfoidních proliferativních onemocnění⁷⁰. Tsukasaki se svým týmem našel spojitost mezi polymorfismy genu pro TNF- α a zvýšenou náchylností k rozvoji T-buněčného lymfomu asociovaného s enteropatií u nositelů T-lymfotropního viru typu 1⁶¹. Genetický polymorfismus vedoucí ke zvýšené produkci TNF- α tedy může zapříčinit zvýšené riziko T-buněčného lymfomu asociovaného s enteropatií u nositelů výše zmíněného viru.

Přestože ztráta buněčné adheze a získání invazivních vlastností hraje zásadní roli v maligní progresi epitheliálních nádorů, molekulární signály, které tyto procesy zprostředkovávají, doposud nebyly uspokojivě objasněny. Bylo ovšem prokázáno, že TNF- α poskytuje invazivní, transformovaný fenotyp buňkám epithelu mléčných žláz⁶². TNF- α má dále schopnost pozitivně regulovat produkci VEGF v maligních gliomových buňkách, to má za následek podporu angiogeneze a progresi nádoru⁷¹. Dále je také schopný stimulovat pohyblivost epitheliálních nádorových buněk, což je kritické při embryonálním vývoji, opravách tkání a samozřejmě při invazi nádorových buněk⁷². Tento cytokin tak může zvýšit invazivitu některých karcinomů, ale i stimulovat hojení poškozeného epithelu⁷³.

5.1.2 TGF- β

Transformační růstový faktor β je silným pleiotropickým cytokinem s imunosupresorovými a protizánětlivými vlastnostmi. Za fyziologický podmínek je TGF- β zahrnut v řadě procesů, zejména v embryogenezi, buněčné proliferaci, diferenciaci, apoptóze, adhezi a invazi⁷⁴. V mikroprostředí nádorů jsou běžnými zdroji TGF- β nádorové a stromální buňky, včetně imunitních buněk a fibroblastů⁷⁵.

Byly popsány 3 izoformy tohoto cytokinu: TGF- β 1, TGF- β 2 a TGF- β 3. Tyto izoformy jsou schopny vázat se na receptor TGF-beta typu II (TGF- β RII, z angl. „TGF- β type II receptor“), čímž indukují fosforylaci receptor TGF-beta typu I (TGF- β RI, z angl. „TGF- β type I receptor“), která vede k tvorbě heterotetramerického komplexu, jenž aktivuje SMAD* (z angl. „mothers against decapentaplegic“) dependentní transkripci⁷⁵. Transkripční faktory SMAD jsou strukturně tvořeny na serin a threonin bohatými regiony, které spojují dvě homologní oblasti MAD (z angl. „mothers against decapentaplegic“). Rozdílná míra fosforylace zbytků těchto aminokyselin přispívá k různým buněčným funkcím, včetně cytostatickým účinkům, růstu buněk, invazivnosti, syntéze ECM, zastavení buněčného cyklu a migrace⁷⁶.

Fosforylace SMAD2 (z angl. „mothers against decapentaplegic homolog 2“) a SMAD3 (z angl. „mothers against decapentaplegic homolog 3“) zprostředkovaná aktivací TGF- β receptoru podporuje jejich společnou translokaci do jádra, kde následně tvoří komplex se SMAD4 (z angl. „mothers against decapentaplegic homolog 4“), který se váže na DNA a za asociace s dalšími transkripčními faktory následně indukuje expresi cílových genů⁷⁵.

Úloha TGF- β v nádorových onemocněních je složitá a poněkud paradoxní, mění se podle buněčného typu a fáze tumorigeneze. V časných stádiích působí TGF- β jako tumorový supresor, inhibuje průběh buněčného cyklu a podporuje apoptózu, později TGF- β naopak

*Název proteinu SMAD vznikl spojením názvů příbuzných genů u nižších organismů. „Sma“ (z angl. „small body size“) u *Caenorhabditis elegans* a *Mad* (z angl. „mothers against decapentaplegic“) u *Drosophila melanogaster*.⁷⁷ V některých literaturách se lze setkat s různou interpretací zkratk SMAD („small mothers against decapentaplegic“, ale i „mothers against decapentaplegic“). V této bakalářské práci je použito označení, které v odborné literatuře převládá, tedy „mothers against decapentaplegic“.

zvyšuje invazivitu nádoru a jeho metastázování skrze indukování epitheliálně-mezenchymální tranzice⁷⁸.

V rámci indukce nádoru má TGF- β tumor supresorový účinek prostřednictvím inhibitoru cyklin-dependentní kinázy, p21, a regulace myelocystomatózního onkogenu (*c-Myc*, z angl. myelocystomatosis oncogene)⁷⁹. Guasch a kol. zjistili použitím myší knouck-outovaných pro TGF- β RII, že u silně proliferujících epithelů (rektální, genitální) došlo k spontánnímu vyvolání karcinomu skvamózních buněk, dále ukázalo zrychlenou progresi karcinomu, *Ras* mutace a redukci apoptózy⁸⁰, což naznačuje, že nedostatečná TGF- β signalizace přispívá k tumorigenezi. Existují konzistentní důkazy, jež poukazují na fakt, že změny v TGF- β signalizaci jsou spjaté s nádorovými onemocněními. Zvýšené koncentrace TGF- β 1 mRNA a proteinu byly pozorované u karcinomu žaludku, karcinomu kolorekta a nádorů prostaty⁸¹.

Delece nebo mutace TGF- β receptorů byly nalezeny u karcinomu kolorekta, prostaty, prsu, nádorů močové měchýře, celkově tyto delece/mutace byly spjaty s invazivnějším charakterem onemocnění a horší prognózou⁸².

5.1.3 Interleukiny

Bylo identifikováno několik interleukinů, které jsou významně asociované jak se zánětem, tak s následným neoplastickým rozvojem. Jedná se zejména o IL-1, IL-6, IL-8 a IL-17. IL-1 α , který je exprimován jak v nemaligně pozměněných buňkách, tak v nádorových buňkách, je regulačním cytokinem, který je schopen indukovat aktivaci transkripčního faktoru NF- κ B a podporovat expresi řady genů, jež jsou důležité pro samotné přežívání buněk, proliferaci či angiogenezi⁸³. Druhá forma interleukinu 1, IL-1 β , byla ve velké koncentraci nalezena například v mnohonásobném myelomu a kolorektálním karcinomu. Bylo zjištěno, že IL-1 β v buňkách myelomu zvyšuje produkci IL-6 skrze stromální buňky kostní dřeně a funguje tak jako autokrinní růstový faktor pro buňky myelomu⁸⁴. IL-1 β je také schopen pozitivně regulovat expresi proteinu HIF-1 α pomocí kánonické signalizační dráhy NF- κ B a cyklooxygenázy 2, což má za následek rapidní zvýšení exprese VEGF, tedy podpory angiogeneze, která je nutnou podmínkou pro růst nádoru a metastáz³⁴.

IL-6 je dalším z hlavních prozánětlivých cytokinů, které jsou spojovány se zánětem asociovaným s rozvojem neoplazií^{85,86}. IL-6 moduluje exprimování genů zahrnutých v proliferaci, přežívání a angiogenezi skrze signalizační dráhu, jíž se účastní Janusovy kinázy (JAKs, z angl. „Janus kinases“) a signální přenašeče a aktivátory transkripce (STATs, z angl. „signal transducers and activators of transcription“)⁸⁷.

V buněčných liniích odvozených od karcinomu ledvin, jež obsahovaly mutaci tumorsupresorového genu *TP53*, byla evidována vyšší exprese cytokinu IL-6 oproti těm, které zmíněnou mutaci nenesly⁸⁸. Mimoto analýza bioptických vzorků ze se zánětem asociovaných žaludečních nádorů prokázala zvýšené hladiny IL-1 β a IL-6 ve srovnání s okolní normální sliznicí⁸⁹. Nadprodukce IL-6 byla nalezena u 37 % pacientů s diagnostikovaným mnohačetným myelomem a je spojena s agresivnější povahou onemocnění, zvýšenou proliferací buněk myelomu, a tedy i špatnou prognózou⁹⁰. Dále bylo zjištěno, že zvýšená úroveň sérového IL-6 výrazně zhoršuje prognózu u pacientů s kolorektálním karcinomem⁹¹.

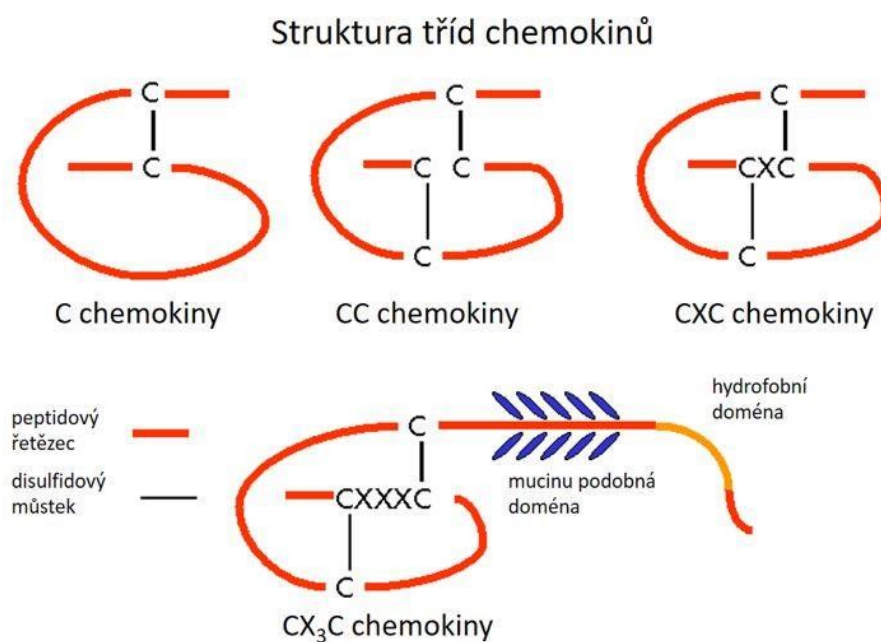
Konstitutivní exprese mRNA IL-8 a cytokinu IL-8 byla zjištěna v řadě nádorových buněčných linií a modelových zvířat, což naznačuje, že IL-8 může být klíčovou molekulou pro proliferaci, angiogenezi a metastazování nádorových buněk⁹². Bylo prokázáno, že kyselé pH je schopno indukovat zvýšení exprese IL-8 v buňkách ovariálního karcinomu⁹³. Dále bylo zjištěno, že IL-8 produkovaný buňkami nádorů je schopen indukovat diferenciaci a

aktivaci osteoklastů u osteolytických metastáz karcinomu prsu, které se rozšířily do kostí⁹⁴. Kromě toho Maxwell a kolektiv určili, zda hypoxické prostředí v tkáni může zvýšit expresi IL-8 a jeho receptoru u nádorového onemocnění prostaty a zda to může být ve prospěch přežívání buněk v takovémto prostředí. Zjistili, že exprese mRNA pro IL-8, spolu s mRNA pro chemokinový receptor CXCR1 (z angl. „CXC chemokine receptor 1“) a CXCR2 (z angl. „CXC chemokine receptor 2“), se zvyšovala v hypoxickém prostředí lidské buněčné linie PC3 karcinomu prostaty v závislosti na čase. Mimo jiné také zjistili, že inhibicí signalizace IL-8 umocnili buněčnou smrt této buněčné linie v případě současného podání etoposidu. IL-8 signalizace tedy poskytuje nádorovým buňkám prostaty výhodu v přežívání hypoxického prostředí⁹⁵.

IL-17, další z důležitých cytokinů, vykazuje schopnost působit jako růstový faktor u kožního T-buněčného lymfomu a je klíčovým regulátorem angiogeneze⁹⁶. Zvýšená úroveň exprese IL-17 byla prokázána v cervikálním karcinomu, fibrosarkomu a nemalobuněčném karcinomu plic. Zároveň bylo zjištěno, že nadexprese tohoto cytokinu zvyšuje i onkogenní růst u výše zmíněných malignit^{97,98}.

5.1.4 Chemokiny

Chemokiny jsou rozpustné chemotaktní cytokiny. Na základě pozice jejich čtyř cysteinových zbytků v konzervovaných oblastech jsou řazeny do 4 tříd (Obr. 3): C, CC, CXC, CX₃C^{36,99}. Několik studií zaznamenalo součinnost chemokinů a jejich receptorů v proliferujících buňkách, buněčnou migraci a metastázování u různých druhů nádorů¹⁰⁰.



Obr. 3: Struktura 4 tříd chemokinů. C – cystein, X – proteinogenní aminokyselina různá od cysteinu. Převzato a upraveno z²²³.

Chemokinový receptor CXCR4 (z angl. „CXC chemokine receptor 4“) a CCR7 (z angl. „CC chemokine receptor 7“) je nadměrně produkován v buňkách karcinomu prsu a z nich pocházejících metastáz. Signalizace v těchto buňkách skrze CXCR4 nebo CCR7 řídí polymerizaci aktinu, formování pseudopodií a následně indukuje chemotaktní a invazivní odpověď¹⁰¹. Bylo zjištěno, že CXCR4 a faktor 1 odvozený od stromálních buněk (SDF-1, z angl. „stromal-cell-derived factor 1“) indukují proliferaci v buňkách ovariálního karcinomu¹⁰². Exprese RNA ligandu CXCL14 (z angl. „CXC chemokine ligand 14“) byla zjištěna ve zdravém i maligně transformovaném epitelu prostaty a lokálně v stromálních buňkách, které sousedí s karcinomem¹⁰³. Neutralizace interakce CXCL12 (z angl. „CXC chemokine ligand 12“)/CXCR4 *in vivo* značně oslabila metastázování buněk karcinomu prsu do místních lymfatických uzlin a plic¹⁰⁴. Chemokiny a jejich receptory tedy mají kritickou roli v určování místa, do kterého nádorové buňky budou metastazovat.

5.1.5 MIF

Inhibiční faktor migrace makrofágů (MIF, z angl. „macrophage migration inhibitory factor“) je jedním z prvních cytokinů, u nichž byla popsána jejich aktivita v organismu¹⁰⁵. Původně byl popsán jako produkt aktivovaných T lymfocytů, který inhiboval náhodnou migraci u kultivovaných makrofágů. V současnosti je zřejmé, že MIF je významným regulátorem imunitní a zánětlivé odpovědi a je produkován širokou škálou buněk (například T lymfocyty, hypofyzárními buňkami či nádorovými buňkami). Studie exprese MIF *in vivo* prokázaly důležitou roli při odezvě hostitele na endotoxický šok¹⁰⁶ a na zánětlivé odpovědi odpovědné za vznik artritidy¹⁰⁷.

MIF je klíčovým induktorem zánětlivých cytokinů, jako je například TNF- α a IL-1¹⁰⁶. Makrofágy u myši knock-outovaných pro MIF mají výrazně sníženou produkci TNF- α jako odpověď na bakteriální endotoxin, a to jak *in vitro*, tak *in vivo*¹⁰⁸. Několik studií popsalo existenci MIF-glukokortikoidového protiregulačního systému, který řídí zánět a imunitní odpověď¹⁰⁹, kde uvolněný MIF může nahradit glukokortikoidní imunosupresivní účinky¹¹⁰. MIF se váže na extracelulární doménu CD74 (z angl. „cluster of differentiation 74“), zároveň vyžaduje CD44 (z angl. „cluster of differentiation 44“) jako integrální součást CD74 receptorového komplexu vedoucí k signálové transdukcí prostřednictvím MIF¹¹¹.

Exprese MIF se zvyšuje během vývoje mnoha malignit¹¹². MIF se rovněž podílí na angiogenezi u časně tumorigeneze¹¹³ a mimo jiné má také schopnost chránit nádorové buňky před apoptózou zejména tím, že je schopen potlačovat transkripční aktivitu proteinu p53^{114,115}. Bernhagen a kol. jako první zjistili, že MIF je potenciálním ligandem pro chemokinové receptory CXCR2 a CXCR4, u nichž bylo prokázáno, že hrají hlavní roli u karcinomů vaječníků^{116–118}.

5.3 Enzymy

5.3.1 COX-2

Cyklooxygenáza 2 (COX-2) je inducibilním homodimerním enzymem, jehož exprese je regulována transkripčním faktorem NF- κ B. Přirozeně tento enzym působí prozánětlivě, a to svou katalytickou schopností přeměňovat kyselinu arachidonovou na zánětlivé prostaglandiny. U COX-2 bylo také prokázáno, že reguluje produkci angiogenních faktorů, například v buňkách kolorektálního karcinomu, čímž se významně podílí na tumorigenezi⁷³.

Expresi COX-2 může být indukována v nádorech skrze růstové faktory, cytokiny, onkogeny a další faktory. COX-2 je kupříkladu zodpovědná za progresi adenokarcinomu plic. Koncentrace mRNA pro COX-2 je zpravidla vysoká u dobře diferencovaných vzorků adenokarcinomu plic, naopak u špatně diferencovaného adenokarcinomu, malobuněčného karcinomu plic a karcinomu z dlaždicového epithelu je nízká¹²⁰.

Úroveň exprese COX-2 v biotických vzorcích pocházejících od pacientů s astrocytomech nižšího či vyššího stupně naznačuje jistou spojitost mezi mírou exprese COX-2 a pravděpodobností pacienta na přežití¹²¹. Nadměrná exprese COX-2 je mimo jiné také spojena se špatnou prognózou u pacientů s karcinomech děložního čípku léčených ozařováním souběžně s chemoterapií¹²². Rovněž bylo zjištěno, že hladiny exprese COX-2 jsou významným prognostickým faktorem u pacientů s mnohočetným myelomech¹²³. Míra přežití pacientů s nízkou či inhibovanou expresí COX-2 byla významně lepší než u pacientů se silnou nadexpresí tohoto enzymu¹²². Tato zjištění indikují, že zvýšená exprese COX-2 v nádorových buňkách je spojena s klinicky mnohem agresivnějšími nádory a obecně špatnou prognózou.

5.3.2 iNOS

Inducibilní syntáza oxidu dusnatého (iNOS, z angl. „inducible nitric oxide synthase“) je jedním z klíčových enzymů, které jsou schopny produkovat oxid dusnatý z L-argininu¹²⁴.

Expresi genu pro iNOS a následná translace mRNA je kontrolována řadou agonistů, zejména prozánětlivých mediátorů. Cytokiny, jež se nejvíce podílejí na této kontrole, jsou TNF- α a IL-1 β ¹²⁵. Významně se na samotné regulaci exprese iNOS podílí i transkripční faktory, zejména NF- κ B¹²⁶.

Přítomnost iNOS byla prokázána v různých stupních buněčných změn, které vedou k malignitě, transformaci normálních buněk, růstu transformovaných buněk, angiogenezi aktivovanou angiogenními faktory, jež uvolňují nádorové buňky a okolní tkáň, a metastazování maligních buněk¹²⁷.

Zvýšenou expresi iNOS lze evidovat hned v několika maligních nádorech, například u maligního melanomu a karcinomu prsu, plic, prostaty, kolorekta a močového měchýře¹²⁸.

5.4 Transkripční faktory

5.4.1 NF- κ B

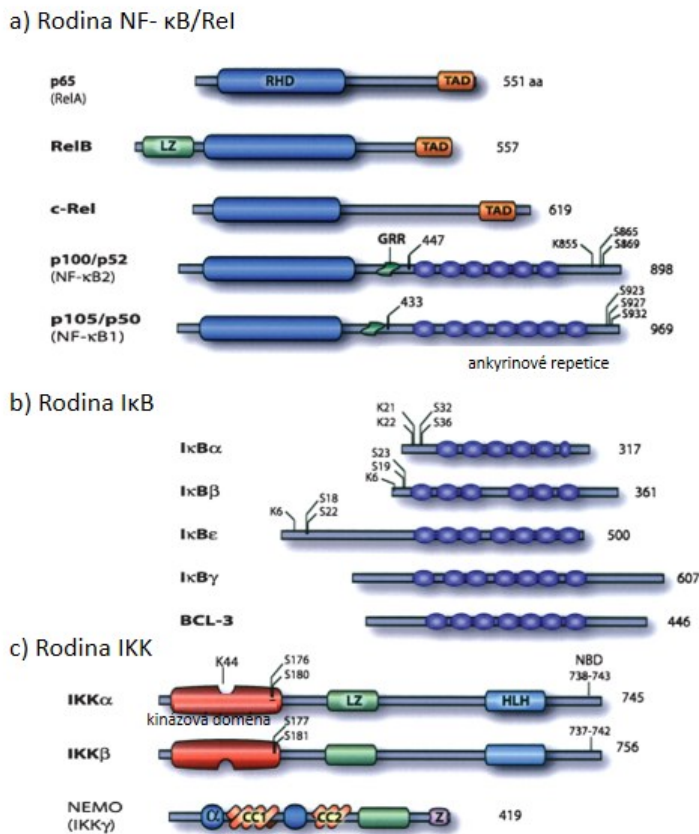
Transkripční faktor NF- κ B byl objeven v roce 1986 jako jaderný faktor, který se váže na intronový zesilovač kappa lehkého imunoglobulinového řetězce ve zralých B buňkách¹²⁹. Brzy po jeho objevu bylo ovšem jasné, že tento protein, který se specificky váže na DNA, je tvořen téměř ve všech buněčných typech a reguluje mnoho cílových genů s celou řadou funkcí¹³⁰.

Rodina tohoto transkripčního faktoru je zastoupena 5 členy, a to proteinem RelA, RelB, c-Rel, NF- κ B1 a NF- κ B2 (Obr. 4a, strana 32). Z těchto členů jsou NF- κ B1 a NF- κ B2 nejdříve syntetizovány ve svých prekurzorech p105 a p100, které jsou poté proteolyticky převedeny na proteiny p50 a p52 (Obr. 4a, strana 32)¹³¹. Všechny 5 členů této rodiny tvoří společně jak homodimery, tak heterodimery a sdílí několik strukturních vlastností, například homologní doménu Rel (RHD, z angl. „Rel homology domain.“), která je esenciální pro dimerizaci a také pro samotnou vazbu na DNA¹³². Ve většině buněk v klidové fázi jsou dimery těchto proteinů vázány na inhibiční molekuly proteinové rodiny I κ B (z angl. „inhibitors of NF- κ B“) (Obr. 4b, strana 32). Tyto molekuly jsou charakterizovány svými ankyrinovými repeticemi, které asociují s DNA vázajícími doménami těchto transkripčních faktorů NF-kappaB, čímž inhibují jejich transkripční aktivitu. Zajímavostí je, že i p105 a p100, prekurzory p50 a p52, obsahují ankyrinové repetice, které se při proteolytických úpravách odstraní, tyto repetice tedy slouží jako jejich vlastní vnitřní inhibitory. Na rozdíl od ostatních členů NF- κ B však tyto proteiny neobsahují transaktivační doménu¹³³. V důsledku toho dimery proteinů p50 a p52 působí jako transkripční represory¹³⁴. Nicméně, když se p50 nebo p52 naváže na některou z transaktivačních domén ostatních členů, jako je například RelA nebo RelB, stanou se transkripčními aktivátory. Dalším zajímavým aspektem je, že jeden z členů I κ B rodiny, Bcl-3, také obsahuje svou transaktivační doménu (Obr. 4b, strana 32) a může se vázat na dimery p50 a p52, čímž je poté tento vzniklý komplex transkripčně aktivním^{135,136}.

Komplikovanost tohoto regulačního systému je umocněna faktem, že různé dimery NF- κ B mají různé preference v rámci mnoha variant sekvencí DNA, na něž se tyto faktory váží¹³⁷. Řada cílových genů je z důvodu této variabilnosti dimerů NF- κ B odlišně indukována. Kromě toho podjednotky NF- κ B také obsahují svá místa pro fosforylaci a další

posttranslační modifikace, které jsou velmi důležité pro samotnou aktivaci a předávání signálu v rámci dalších signalizačních drah¹³⁸.

Schematické znázornění proteinů z rodin proteinů NF- κ B, I κ B a IKK



Obr. 4: Schematické znázornění proteinů z rodin proteinů NF- κ B, I κ B a IKK: **a)** Pět členů rodiny proteinů NF- κ B / Rel: p65 (RelA), RelB, c-Rel, p100 a p105. Poslední dva proteiny jsou modifikovány na svou kratší formu p52 a p50. Všichni členové této rodiny mají na svém N-konci homologní doménu Rel (RHD z „angl. Rel homology domain“), která zprostředkovává kontakt s DNA a homo- či heterodimerizaci. Tři proteiny z rodiny NF- κ B obsahují na svém C-konci transkripční doménu (TAD), jež je nezbytná pro transkripční aktivitu. **b)** Pět proteinů tvoří rodinu I κ B (inhibitor NF- κ B): I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ , I κ B γ a BCL-3. Pro tyto bílkoviny je typická přítomnost ankyrinových repetitiv, která zprostředkovává jejich vazbu na proteiny z rodiny NF- κ B. Na základě přítomnosti ankyrinových repetitiv v proteinu p100 a p105 mohou být tyto také považovány za součást I κ B rodiny, přičemž jejich RHD vázající DNA je kovalentně vázána na inhibitorovou doménu podobnou I κ B. **c)** Do rodiny IKK (z angl. „I κ B kináza“) patří: IKK α , IKK β a esenciální modulátor NF- κ B (NEMO z angl. „NF- κ B essential modulator“). LZ – motiv podobný leucinovému zipu, HLH – helix-smýčka-helix, CC – coiled-coil doména, Z – zinkový prst, NBD – doména vázající NEMO (z angl. „NEMO-binding domain“). Převzato a upraveno z¹³⁹.

Vazba NF- κ B na I κ B nebrání pouze v jeho navázání se na DNA, ale také tím dochází k přesunu vzniklého komplexu zpět do cytosolu. I přesto však v klidovém stavu k přechodu NF- κ B mezi cytosolem a jádrem dochází, což lze považovat za bazální transkripční aktivitu NF- κ B vzhledem k tomu, že komplex I κ B/NF- κ B v buňce podléhá disociačním a reasociačním procesům^{140,141}.

Aktivace NF- κ B

K aktivaci NF- κ B obecně dochází po uvolnění molekuly I κ B nebo odštěpením inhibičních repetitivních ankyrinových domén proteinů p100 a p105. Toho je dosaženo proteozomální degradací inhibitorů nebo částečnou degradací výše zmíněných prekurzorů. Předpokladem pro tuto degradaci je samotná polyubikvitinace cílových molekul, jenž je katalyzována ubikvitin ligázou E3. Tyto enzymy zprostředkovávají ubikvitinaci vyžadují dvojistou fosforylaci substrátu, aby jej rozpoznaly. Tato fosforylace je katalyzována enzymovým komplexem obsahujícím I κ B kinázy, jimiž jsou IKK1 (IKK α) a IKK2 (IKK β), a minimálně jedním nekatalytickým přídatným proteinem, jímž je například esenciální modulátor NF- κ B NEMO (z angl. „NF- κ B Essential Modulator“)^{142,143}. Tento komplex kináz se váže na další složky a interaguje s dalšími signálními molekulami a kinázami a může být aktivovaný velkou řadou stimulů. Jedná se zejména o aktivaci pomocí specifické fosforylace aktivační smyčky IKK1, nebo IKK2. U IKK2 se jedná o fosforylaci serinového zbytku 177 a 181 skrze kinázy nebo transfosforylaci, jež může proběhnout mezi dvěma dimery IKK^{144,145}. Kinázy, které zprostředkovávají fosforylaci a aktivaci IKK1 nebo IKK2, spolupracují s kinázou indukující NF- κ B NIK (z angl. „NF- κ B inducing kinase“), tato kináza preferenčně fosforyluje IKK1 na serinovém zbytku 176¹⁴⁶. NIK fosforyluje mimo jiné i kinázu MEKK3 (z angl. „mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3“) a kinázu TAK1 (z angl. „TGF- β -activating kinase 1). TAK1 je členem velkého protein-kinázového komplexu, který se skládá z TAK1, TAB1 (z angl. „TGF- β activated kinase 1 binding protein 1) a TAB2 (z angl. „TGF- β activated kinase 1 binding protein 2), a fosforyluje IKK2 podobně jako NIK^{147,148}. MEKK3 je členem rodiny MAP3K (z angl. „mitogen-activated protein kinase kinase kinase“) a je známý pro svou roli v signalizaci zprostředkované TLR4¹⁴⁹. Navíc bylo zjištěno, že jak TAK1, tak i MEKK3 má svou úlohu při aktivaci NF- κ B, kdy v tomto procesu využívá TLR a interleukinových receptorů^{149,150}.

Různorodost těchto aktivačních mechanismů zajišťuje, že k indukci katalytické aktivity IKK1 nebo IKK2 dojde při jakékoli stresové situaci. To ve výsledku vede k uvolnění

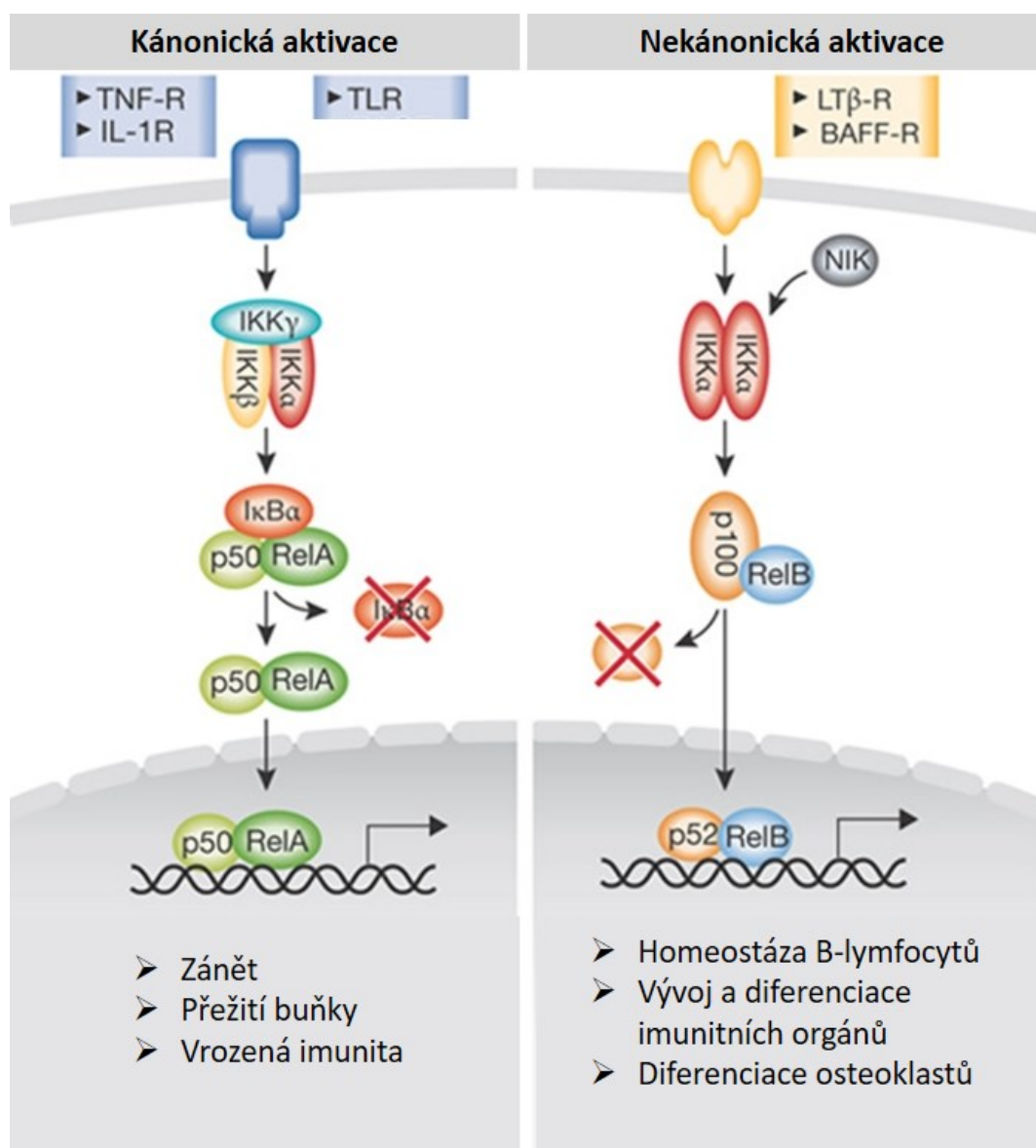
a aktivaci NF- κ B skrze jeho dvě dráhy - kánonickou a nekánonickou. Mimo to tyto mechanismy poskytují základ pro různé následné signalizační dráhy asociované s NF- κ B, například STAT3, a zároveň i komplexní okruh, kterým je zpětně modulována míra odpovědi na danou stresovou situaci^{151,152}.

Kánonická dráha aktivace NF- κ B

Aktivace kánonické dráhy, též označovaná jako „klasická dráha“, (Obr. 5, strana 34) může být zprostředkována skrze TLR, receptor pro IL-1 (IL-1R) a receptor pro tumor nekrotizující faktory (TNFR, z angl. „tumor necrosis factor receptor“). Typickými zástupci stimulačních signalizačních molekul tedy jsou TNF- α , LPS, které jsou komponentem buněčné stěny bakterií, a IL-1 β . Stimulace skrze tyto receptory vede k aktivaci I κ B α kinázového komplexu tvořeného IKK1 (IKK α) a IKK2 (IKK β) a regulační podjednotkou NEMO (IKK γ). Aktivace I κ B α fosforylací má za následek jeho polyubikvitinaci a následné degradování proteasomem, což umožňuje, aby se NF- κ B, který je složen z RelA a p50 podjednotky, mohl následně translokovat do jádra a působit jako transkripční regulátor^{145,153}.

Nekánonická dráha aktivace NF- κ B

Druhým způsobem aktivace NF- κ B je nekánonická dráha, také označovaná jako „alternativní dráha“, (Obr. 5, strana 34) jíž se účastní odlišné receptory než receptory kánonické dráhy. Jedná se zejména o receptor faktoru aktivující B-lymfocyty (BAFF-R, z angl. „B-cell activation factor receptor“) a receptor lymfotoxinu beta (LT β R, z angl. „lymphotoxin β -receptor“). V cytosolu poté dochází k aktivaci kinázy NIK, která fosforyluje homodimer IKK1 (IKK α). Aktivita posledně uvedeného enzymu indukuje fosforylaci proteinu p100, což má za následek jeho ubikvitinaci a částečnou degradaci na protein p52¹⁵⁴. Vzniklý protein p52 se poté ve spojení s RelB translokuje do jádra. Mechanismy, které vedou k aktivaci nekánonické dráhy tudíž nejsou závislé na aktivitách IKK2 (IKK β) a NEMO¹⁵⁵.



Obr. 5: NF-κB signální dráhy: Na začátku kánonické dráhy dochází k aktivaci receptoru TNFα (TNF-R), receptoru IL-1 (IL-1R) či TLR. Prostřednictvím několika dalších adaptorových proteinů a signálních kináz je aktivována IKKβ v komplexu IKK, jež následně fosforyluje IκBα na serinových zbytcích S32 a S36. Tato fosforylace je nutná pro následnou polyubikvitinaci, která poté vede k degradaci IκBα v proteasomu. Homodimery či heterodimery NF-κB se tak mohou přesunout do jádra a aktivovat tam transkripci cílových genů. Nekánonická dráha začíná aktivací receptoru pro lymfotoxin-β (LTβR) či receptoru aktivačního faktoru B-lymfocytů (BAFF-R). To má za následek aktivaci IKKα prostřednictvím kinázy indukující NF-κB (NIK z angl. NF-κB inducing kinase). Aktivovaná IKKα následně fosforyluje serinové zbytky S866 a S870 proteinu p100, což vede k jeho polyubikvitinaci a zkrácení na p52 v proteasomu. Vzniká heterodimer p52-RelB, jež aktivuje transkripci cílových genů. Převzato a upraveno z¹⁵⁶.

Signalizační dráha NF-κB v rámci zánětu a nádorového onemocnění

Zánět je procesem vrozené imunitní odpovědi na fyzický, fyziologický a oxidativní stres a je asociovaná s aktivací kánonické signalizační dráhy, která je velmi konzervovanou ve všech mnohobuněčných živočiších¹⁵⁷. Zánět a částečně i NF-κB má svou významnou roli v rozvoji nádorového onemocnění. Na jednu stranu je aktivace NF-κB součástí imunitní obrany, která zaciluje a eliminuje transformované buňky. Tato role se nejvíce uplatňuje v rámci akutního zánětlivého procesu, kde plná aktivace je NF-κB provázána vyšší aktivitou cytotoxických imunitních buněk vůči nádorovým buňkám¹⁵⁸. Na stranu druhou NF-κB je konstitutivně aktivovaný mnoha typy nádorů a může tak působit jako významný protumorigenní faktor. Efektivita imunitního systému vůči maligním buňkám byla prokázána díky pacientům, kteří dlouhodoběji užívali imunosupresiva, jedná se zejména o pacienty po transplantaci orgánů. U těchto pacientů bylo prokázáno zvýšené riziko rozvoje malignit. Tato protitumorigenní funkce imunitního systému, s tím, že NF-κB je jeho důležitou složkou, byla popsána jako tzv. paradigma imunitního dohledu (tumor-immunosurveillance)³¹. Imunitní obrana vůči nádorovým buňkám ovšem není zcela dostačující, aby dokázala odstranit všechny takto transformované buňky, což ve výsledku může vyústit v překonání imunitního systému s následnou zvýšenou proliferací a rozvojem nádorového onemocnění¹⁵⁹.

Aktivace NF-κB obvykle vede k pozitivní regulaci antiapoptotickým genů, čímž poskytuje buňkám mechanismus k odolávání fyziologickému stresu, který byl vyvolán zánětlivou reakcí. Mimo to NF-κB indukuje cytokiny, které ovlivňují imunitní odpověď (např. TNFα, IL-1, IL-6 a IL-8) a také adhezní molekuly, které pomáhají směřovat leukocyty do místa zánětu. Vedle své role ve vrozené imunitě bylo ukázáno, že signalizace NF-κB řídí celou řadu dalších dobře konzervovaných buněčných procesů, jedná se zejména o proliferaci buněk a apoptózu^{160–162}.

Příspěvek zánětu a NF-κB v iniciaci a progresi nádorového onemocnění je obecně velmi různorodý a složitý. Signalizace NF-κB přispívá k nádorové progresi mimo jiné skrze kontrolu epitheliální mezenchymální tranzice a metastazování¹⁶³. Tyto dva zmíněné aspekty jsou asociované se zvýšenou expresí metaloproteináz a dalších proteáz, které ovlivňují strukturu ECM tak, že je významně prostupnější pro nádorové buňky. NF-κB také přispívá k nádorové progresi řízením vaskularizace nádorů skrze pozitivní regulaci VEGF a jeho receptorů^{164,165}.

Aktivitu NF- κ B může do jisté míry ovlivňovat i sám nádor prostřednictvím faktorů, které se nachází v jeho okolí či které sám secernuje²⁴. Na jedné straně může být tedy zvýšená aktivita NF- κ B přímo indukována mutacemi genů pro NF- κ B, popřípadě onkogenů, které aktivují signalizační dráhu NF- κ B. Na straně druhé nádor může dosáhnout zvýšené aktivity NF- κ B také nárůstem uvolňování cytokinů ve svém mikroprostředí¹⁵⁷.

Přímé mutace genů signalizační dráhy NF- κ B jsou detekované zejména v lymfoidních malignitách. Bodové mutace v genu pro RelA byly zaznamenány v lidských B-buněčných lymfomech, například v Hodgkinovo lymfomu, a v menším rozsahu také v T-buněčných lymfomech, což poukazuje na onkogenní potenciál signální dráhy NF- κ B¹⁶⁶. V B-buněčných lymfomech byly kromě mutací *RelA* nalezeny i mutace jiných členů signální dráhy NF- κ B, jmenovitě Bcl-3 a c-Rel¹⁶⁷.

U solidních nádorů jsou naopak přímé mutace v signalizační dráze NF- κ B velmi výjimečným úkazem¹⁶⁸. I přesto se však vyskytují, jak bylo objeveno genovou fúzí mezi *IKK2* a genem pro transportin 1, kdy tato fúze vedla k zvýšení exprese IKK2 v karcinomu prostaty¹⁶⁹. Studie s transgenními myši zase naznačují přímou účast NF- κ B v rozvoji různých solidních nádorů. Možná nejlépe studovaným příkladem jsou nádory tlustého střeva asociované se zánětlivým procesem, kde má NF- κ B, indukovaný díky IKK2, zásadní roli při samotném utváření podmínek pro tento druh nádoru. Navíc aktivita NF- κ B, kterou zprostředkovává IKK2, v myeloidních buňkách nádorového mikroprostředí přispívá k progresi nádoru a indukcii cytokinů spolu s růstovými faktory. Dalším nádorovým onemocněním, které je asociováno se zánětem, je hepatocelulární karcinom, tento typ nádoru jater vzniká nejčastěji kvůli virové hepatitidě či kvůli poškození jaterního epithelu karcinogenními látkami. Zajímavostí je, že úloha NF- κ B je v případě nádorů jaterní tkáně velmi závislá na přesném mechanismu, jakým byl daný nádor vyvolán¹⁷⁰.

Nádory jater asociované s chronickým zánětem vyžadují NF- κ B v hepatocytech jako antiapoptotický faktor pro přežití. Ovšem u některých typů karcinomů jater, které byly indukovány chemickým podnětem, má jaterní NF- κ B tumor supresorovou roli, jak bylo ukázáno na myších modelech s delecí genu pro IKK2 nebo NEMO a souběžným podáváním diethylnitrosaminu, který má karcinogenní účinky¹⁷¹. Přesto tento typ nádorového onemocnění stále vyžaduje NF- κ B v Kupfferových buňkách (makrofágy, které spolu s endothelem tvoří výstelku jaterních sinusoid), jelikož je nezbytný pro sekreci jak IL-6, tak i aktivaci STAT3 v okolních hepatocytech. Dalším z řady nádorových onemocnění závislé na aktivitě NF- κ B je například melanom. Tato spojitost byla demonstrována za pomoci

myších modelů, kdy bylo poukázáno na nutnou souhru jak aktivity NF- κ B zprostředkované IKK2, tak i onkogenu *HRas* při iniciaci tumorigeneze¹⁷². Obecně se zdá, že abnormální aktivita NF- κ B má důležitou roli jako spolučinitel v solidních nádorech tím, že podporuje přežití již transformovaných buněk, které by jinak podlely apoptóze či senescenci. Zvýšená konstitutivní aktivita NF- κ B je obvykle dosahována kontinuálním uvolňováním cytokinů makrofágy v nádorovém mikroprostředí¹⁷³. Vedle role NF- κ B v přežívání maligních buněk nebo v odpovědi imunitních buněk na přítomnost nádorových buněk bylo nedávno prokázáno, že NF- κ B je aktivovaný také v nádorových kmenových buňkách, kde zvyšuje vliv prozánětlivého prostředí, inhibuje apoptózu a stimuluje buněčnou proliferaci^{174,175}.

5.4.2 STAT3

STAT3 byl původně identifikovaný jako protein vázající DNA, který odpovídá na stimulaci zprostředkovanou epidermálním růstovým faktorem (EGF, z angl. „epidermal growth factor“) či IL-6 a má důležitou roli v jejich následné signalizaci^{176,177}. Při aktivaci prochází STAT3 díky fosforylaci homodimerizací, která vede k jaderné translokaci, navázání se na DNA a k následné transkripci¹⁷⁸. Fosforylace je umožněna skrze aktivaci nerekceptorových tyrosinových kináz označovaných souhrnně jako JAKs. Mezi tyto kinázy patří například JAK1, JAK2, JAK3 a tyrosin kináza 2 (TYK2)^{177,179}. Konstitutivní aktivace STAT3 byla prokázána v mnoha typech solidních nádorů a hematologických malignit¹⁸⁰. Nadměrná a neřízená aktivace STAT3 přispívá k tumorigenezi tím, že moduluje expresi řady genů zahrnutých v buněčné proliferaci, invazi, metastázování a angiogenezi^{181,182}.

Chronický zánět může významným způsobem přispět, díky přetrvávajícímu vlivu ROS a RNS a přemíře signalizačních molekul ve svém okolí, k vzniku různých genetických alterací, které přímo ovlivňují signalizační dráhu STAT3¹⁷⁹. Důležitost konstitutivně aktivních mutací v genu pro glykoproteinu 130 (GP130), který kóduje jednu z podjednotek receptoru pro IL-6, byla prokázána kupříkladu v lidském HCC (z angl. „haemofiltrate CC chemokine“)¹⁸³. Rozhodující úloha GP130 pro STAT3 v zánětem indukovaném adenokarcinomu byla demonstrována za použití transgenního myšího modelu s konstitutivně aktivním *GP130* v epitheliálních buňkách¹⁸⁴. Studie na myších s mutací genu *GP130* ukazují, že zvýšení signalizace GP130 a STAT3 vede ke vzniku a rozvoji žaludečního nádorového onemocnění¹⁸⁵. Bylo popsáno hned několik infekčních agens, které skrze aktivaci STAT3 uplatňují svůj tumorigenní efekt. Například infekce způsobená bakterií *Helicobacter pylori*, která je spojena se vznikem karcinomu žaludku (více v kapitole 6), aktivuje STAT3 pomocí svého s cytotoxinem asociovaného genu A v buňkách hostitele⁹⁵. Navíc byla také prokázána důležitá role aktivovaného STAT3 v ultrafialovým zářením indukovaných kožních nádorech v transgenních myších modelech a také u nádorových onemocnění asociovaných s dlouhodobou expozicí karcinogenům v cigaretovém kouři^{187,188}.

STAT3 může také velmi úzce spolupracovat s NF-κB a ovlivňovat tak řadu kroků, jež zahrnují například iniciaci, promoci a rozvoj nádoru¹⁸⁹. Jak NF-κB, tak i STAT3 kontrolují velké množství skupin genů, které se významně manifestují v tumorigenezi¹⁷⁹. Globální profilování genů, které jsou závislé na STAT3, v myších plicních buňkách odhalilo

velké množství genů, jejichž exprese je řízena STAT3 a mezi nimiž je také přítomna řada cílových genů typických pro NF- κ B¹⁹⁰. Kromě toho bylo také demonstrováno, že rozvoj hepatocelulárního karcinomu je závislý na zvýšené produkci některých cytokinů, například IL-6, které způsobují jaterní záněty a aktivaci STAT3¹⁹¹. Aktivační dráha STAT3 tedy velmi významně přispívá k nádorovému onemocnění asociovaného se zánětem, což z ní činí atraktivní cíl v rámci možné léčby či prevence.

5.4.3 HIF-1 α

Hypoxií indukovaný faktor 1 (HIF-1, z angl. „hypoxia-inducible factor 1“) je heterodimerickým transkripčním komplexem, který se skládá z α a β podjednotky^{192,193}. HIF-1 α podjednotka je obecně nestabilní a prochází degradací v proteasomu v případě normoxie, zatímco β podjednotka je permanentně přítomna v jádře nehlédě na stav koncentrace kyslíku¹⁹⁴. Současné studie ukazují, že mnoho peptidických a nepeptidických mediátorů zánětu je schopno aktivovat HIF-1 α i ve stavu normoxie. Mezi tyto mediátory patří cytokiny, hormony, jako například insulin, či vazoaktivní peptidy, jako je například angiotensin II¹⁹⁵. U řady cytokinů, jmenovitě TNF- α a IL-1 β , byla zjištěna schopnost zvyšovat aktivitu HIF-1 α v HepG2 buněčné linii lidského hepatomu⁶⁷.

HIF-1 α stimuluje expresi několika genů kódujících proteiny, které podporují zánětlivé reakce. Mezi tyto proteiny patří erythropoetin, VEGF a receptor pro tento růstový faktor, iNOS, COX-2, glukozové transportéry a řadu glykolytických enzymů^{196,197}. Mimo to byla prokázána akumulace HIF-1 α při absenci zjevné hypoxické stimulace u mnoha různých typů maligních nádorů, na rozdíl od benigních nádorů či zdravé tkáně. Pomocí imunohistochemické analýzy byla zjištěna zvýšená přítomnost tohoto faktoru u nádorového onemocnění pankreatu, prsu, ledvin, vaječníků, močového měchýře, mozku, prostaty a kolorekta¹⁹⁶.

Vysoká exprese HIF-1 α má za následek zvýšenou angiogenezi a metastazování, z toho důvodu může být využit jako marker ke stanovení prognózy u pacientů s metastazujícími nádory¹⁹³.

6. Majoritní původci zánětu vedoucí k rozvoji nádorového onemocnění

Jak již bylo uvedeno v úvodu této bakalářské práce, přibližně 25 % všech nádorových onemocnění je v dnešní době připisováno právě infekcím a zánětlivým procesům v organismu, které jsou jeho přirozenou odpovědí na cizorodé agens či fyzikální a chemické iritanty⁵. Jak lze vidět v tabulce 1 (strana 45), typy chronických zánětů, jež vedou k rozvoji neoplazií, jsou velmi variabilní. V některých případech jsou jejich původci známi. Mezi takové patří zejména infekce bakteriální či virové. V jiných případech není příčina chronického zánětu zcela známá, to platí zvláště pro onemocnění střev, sialadenitidu či lichen sclerosus. Některé ze známých chronických zánětlivých agens spolu s nimi asociovanými nádory budou popsány podrobněji níže.

Přetrvávající infekce vede v hostiteli k vyvolání chronického zánětu. V tomto případě leukocyty a jiné buňky schopné fagocytózy indukují poškození DNA v proliferujících buňkách za pomoci geneze ROS a RNS, které tyto buňky normálně produkují v boji s infekcí. Tyto částice reagují za vzniku mutagenního činidla, peroxynitritu¹⁹⁸. Tudíž opakovaná tkáňová poškození a jejich následné obnovování v přítomnosti vysoce reaktivních částic kyslíku a dusíku, uvolňovaných z buněk imunitního systému a zároveň interagujících s DNA buněk těchto tkání, vede ke genomovým alteracím, jako jsou například bodové mutace nebo delece. Velmi patrná souvislost je například u nádorového onemocnění, respektive synoviálního sarkomu, s chronickým zánětlivým onemocněním, jako je revmatoidní artritida, a to v případě mutací genu *TP53*, jehož produktem je transkripční faktor p53 účastnící se kontroly buněčného cyklu v přechodu mezi G₁ a S fází, kdy mutace vykazují stejnou četnost i lokaci¹⁹⁹.

Za nejsilnější spojitost mezi chronickým zánětem a maligním onemocněním lze považovat bezesporu karcinomy střev, které nejčastěji vznikají u jedinců se zánětlivým střevním onemocněním, jako je například chronická ulcerózní kolitida či Crohnova choroba.

Z řad infekčních agens je nutné zmínit virus hepatitidy C. Chronická forma infekce způsobená tímto virem v játrech predisponuje nádorové onemocnění jater. Zvýšené riziko karcinomu močového měchýře a tlustého střeva je asociováno se schistosomiázou, jedná se o parazitární onemocnění způsobené krevními motolicemi rodu *Schistosoma*. Chronická infekce způsobená bakterií *Helicobacter pylori* je celosvětově hlavní příčinou karcinomů žaludku²⁰⁰. V roce 1994 byla tato bakterie Světovou zdravotnickou organizací (WHO,

z angl. „World Health Organisation“) prohlášena za karcinogen I. třídy právě ve vztahu k schopnosti indukovat lymfom či adenokarcinom žaludku^{4,201}. Za předpokládaný mechanismus, kterým jsou infekční agens spjaty se vznikem neoplazií, je považováno poškození DNA vlivem chronického zánětu. Makrofágy a T-lymfocyty v ložisku zánětu produkují MIF, který prohlubuje poškození DNA. MIF, jak již bylo uvedeno v kapitole 4.1.4, je cytokin, který dokáže narušit funkci proteinu p53 potlačením jeho transkripční aktivity¹¹⁵. Chronické obcházení regulačních funkcí proteinu p53 v infiltrovaných tkáních může vést k zvýšení proliferace a prodloužit životnost poškozených buněk, což, díky chybějící adekvátní odpovědi organismu na poškození DNA, má za následek kumulování a nárůst potenciálních onkogenních mutací¹¹⁵.

Infekční virová agens, jako jsou například DNA nádorové viry (onkodnaviry), mohou mimo jiné přímo transformovat buňky, a to díky inzerci aktivních onkogenů přímo do genomu hostitele. Existuje mnoho typů takovýchto infekčních agens, které se vyskytují u savců, nicméně jen část z nich, jako je například lidský papillomavirus, virus hepatitidy B nebo virus Epstein-Barrové, je schopna u nakažených jedinců vyvolat rozvoj malignity. To může odrážet potlačení imunitního systému, nezbytnost různých kofaktorů potřebných pro propagaci vznikající neoplazie či fakt, že se neoplazie mohou vyvinout pouze v případě, kdy virová infekce zasáhne pluripotentní progenitor nebo kmenové buňky hostitele. Takové kmenové buňky jsou však typicky v nízkém počtu a lokalizované v oblastech tkání, kde jsou přírodně chráněny před agens, které by je mohly jinak poškodit¹⁰⁷. V případě viru Rousova sarkomu je zánět nezbytnou událostí pro vznik nádorů a tato podmínka je zprostředkována faktory jako jsou TGF- β a další cytokiny produkované buňkami imunitního systému. Virus Epstein-Barrové způsobuje trvalou proliferaci B-lymfocytů, která v kombinaci s druhotnými mutacemi může vyústit v maligní transformaci, jako tomu je u chromozomálních translokací, které aktivují c-myc onkogen v Burkittově lymfomu²⁰².

Z RNA virů stojí za zmínku zejména virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV, z angl. „human immunodeficiency virus“), který je úzce spjatý s rozvojem ne Hodgkinského lymfomu, karcinomu skvamozních buněk a Kaposiho sarkomu, a dále virus humánní T-buněčné leukemie, který způsobuje T-buněčný lymfom/leukemii dospělých^{25,203}.

Pro úplnost je třeba zmínit i některé z neinfekčních příčin chronického zánětu, jež jsou spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje neoplazií. Jedná se zejména o refluxní chorobu jícnu (gastroezofageální refluks), kdy dochází k chronické expozici jícnového epithelu žaludečním šťávám, což má za následek jeho podráždění, poškození a rozvoj ezofagitidy nebo Barretova jícnu a následný rozvoj karcinomu jícnu²⁵. Nadbytečné množství žaludeční kyseliny v žaludku u pacientů s primární sklerozující cholangitidou nebo s již výše zmíněnou ulcerózní kolitidou je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku kolorektálního karcinomu. Chronické podráždění jater alkoholem je zodpovědné za jejich cirhózu a vyšší riziko rozvoje hepatocelulárního karcinomu^{198,199}. Dlouhodobým mechanickým drážděním vzniklý chronický zánět plic, jehož příčinou je například pravidelná expozice částicím azbestu, uhlí, případně fibrogenním částicím oxidu křemičitého, vede, díky neschopnosti imunitního systému odstranit tyto látky, k vzniku pleurálního mezoteliomu, či karcinomu plic²⁰⁰. Nelze opomenout ani cigaretový kouř, jenž je komplexním proneoplastickým činidlem, které může být také původcem chronického zánětlivého stavu. Kouření způsobuje nejen chronickou bronchitidu, ale také dodává do plic řadu karcinogenů, jmenovitě například nitrosaminy, celkově tak zvyšuje riziko vzniku a rozvoje nádorového onemocnění plic, ale i například močového měchýře²⁰⁴.

Tabulka 1: Zánětlivé procesy vedoucí k neopláziím

Patologické podmínky	Asociovaná neoplázie	Etiologický faktor
azbestóza, silikóza	pleurální mezoteliom, karcinom plic	azbestová vlákna, částice křemene
bronchitida	karcinom plic	křemen, azbest, kouření (nitrosaminy, peroxidy)
zánět močového měchýře	karcinom močového měchýře	dlouhodobě zavedený močový katetr
zánětlivé střevní choroby, Crohnova choroba, chronická ulcerózní kolitida	karcinom střev	
lichen sclerosus	karcinom vulvárních skvamózních buněk	
chronická či dědičná pankreatitida	karcinom slinivky břišní	alkoholismus, mutace genu pro trypsinogen na 7. chromosomu
refluxní choroba jícnu, ezofagitida, Barretův jícen	karcinom jícnu	trávicí kyseliny
sialadenitida	karcinom slinných žláz	
Sjögrenův syndrom, Hashimotova tyreoiditida	lymfom extranodální slizniční lymfatické tkáně	
kožní zánět	melanom	UV světlo
cholangitida	kolorektální karcinom	žaludeční kyseliny
chronická cholecystitida	nádor žlučníku	bakterie, žlučové kameny
gastritida, žaludeční vředy	žaludeční adenokarcinom	<i>Helicobacter pylori</i>
hepatitida	hepatocelulární karcinom	virus hepatitdy B / C (HBV, HCV)
mononukleóza	non-Hodgkinův lymfom B-lymfocytů, Burkittův lymfom	virus Epstein-Barrové (EBV)
AIDS	non-Hodgkinův lymfom, karcinom skvamózních buněk, Kaposiho sarkom	virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV)
zánětlivé choroby pánve, chronická cervicitida	karcinom vaječníků, karcinom děložního hrdla, anální karcinom	kapavka (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>), chlamydie, lidský papillomavirus
chronická cystitida	karcinom močového měchýře, jater, rekta, folikulární lymfom sleziny	schistosomiáza (<i>Schistosoma</i>)

Informace převzaty z^{201,205}.

7. Vybrané cíle terapeutického zásahu, prevence a léčba

V předchozích kapitolách diskutované výsledky studií poskytují lepší schopnost pro porozumění etiologie nádorových onemocnění na molekulární úrovni a jsou tak základem pro rozvoj protizánětlivých léků, a to jak v podobě prevence, tak i pro samotnou protinádorovou terapii.

Výhodou v cílení léků na zánětlivé prostředí v organismu je, že genom imunitních buněk účastnících se zánětlivé reakce, na rozdíl od genomu maligně transformovaných buněk, nepodléhá častým mutacím a epigenetickým změnám, jež zpravidla vyúsťují v resistenci proti existujícím léčebným preparátům. Nicméně v mnoha případech není protizánětlivá terapie sama o sobě dostatečně cytocidní a je tak nutné ji doplnit vhodnými konvenčními terapiemi, která spolehlivě ničí nádorové buňky²⁰⁶.

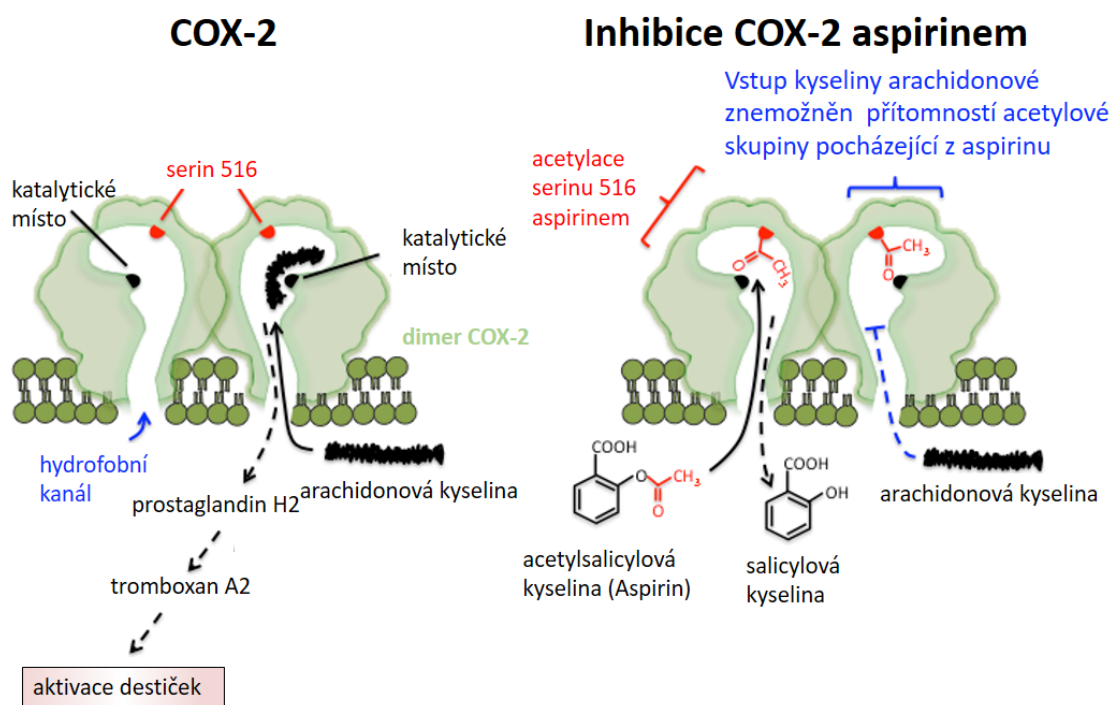
7.1 NSAIDs

Navzdory mnoha limitacím bylo objeveno několik léků účinně potlačujících zánět, respektive nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs, z angl. „nonsteroidal anti-inflammatory drugs“), jež prokazatelně redukuje incidenci nádorů, když jsou užívány jako profylaktika. Zároveň bylo zjištěno, že jsou schopny v některých případech výrazně omezit progresi onemocnění a úmrtnost v případě terapeutického užívání při výskytu nádorů, především u karcinomu tlustého střeva^{207–209}. Mezi tyto léky patří NSAIDs se selektivním účinkem (COX-2 inhibitory) a NSAIDs s neselektivním účinkem (aspirin, ibuprofen a jim podobná generika)²¹⁰.

Mimo již uvedený pozitivní účinek v rámci prevence nádorového onemocnění tlustého střeva, kdy jeho výskyt snižuje o 40-50 %, má aspirin schopnost snižovat incidenci nádorů prsu, plic, jícnu a žaludku^{210–212}. Aspirin ovšem není zcela selektivní v rámci inhibice, a to zvláště u cyklooxygenáz krevních destiček, kdy skrze acetylaci ireverzibilně inaktivuje enzym COX-2, ale i COX-1²¹³ (Obr. 6, strana 47)). Inhibice zabraňuje destičkám v konverzi kyseliny arachidonové v prostaglandin H₂, syntéze endoperoxidů a tromboxanu A₂, tedy nedochází k indukci zánětlivé reakce v narušené tkáni²¹⁴.

Protizánětlivé léky s nesteroidní povahou mají široké spektrum účinku od schopnosti indukovat apoptózu skrze uvolnění cytochromu C z mitochondrie s následnou aktivací kaspasy 9 a 3, zasahovat do průběhu buněčného cyklu, až po schopnost stimulace celkové imunitní odpovědi. Nicméně řada z NSAIDs vykazuje vysokou nespecifitu svého účinku a

obvykle tak mají širokou škálu vedlejších účinků, které zabraňují dlouhodobému podávání těchto léků. Jejich dlouhodobé užívání ve vyšších dávkách je proto doporučováno pouze u pacientů, u nichž je vysoké riziko rozvoje nádorového onemocnění²¹.



Obr. 6 Inhibice COX-2 aspirinem: Vlevo je neinhibovaný dimer COX-2. Arachidonová kyselina prostupuje hydrofobním kanálem do aktivního místa enzymu. Zde je přeměněna na prostaglandin H2, jenž je následně metabolizován izomerázou na tromboxan A2. Ten aktivuje krevní destičky. Vpravo dochází k ireverzibilní inhibici COX-2 aspirinem. Acetylový zbytek kyseliny acetylsalicylové je přenesen na serinový zbytek (S516) v aktivním místě enzymu. Tato sterická zábrana znemožňuje vstup kyseliny arachidonové ke katalytickému místu, a nemůže tak být metabolizována na prostaglandin H2. Převzato a upraveno z²²⁴.

7.2 Inhibitory transkripčních faktorů

V několika málo případech může být terapie cílící na zánět účinná i skrze jediné agens. Například konstitutivní aktivace NF- κ B nebo STAT3 v určitých nádorech lymfoidních tkání naznačuje, že inhibitory těchto transkripčních faktorů by mohly být použity jako cytocidní agens právě u takových nádorových onemocnění. V mnoha případech je však tato terapie účinná jen při kombinaci s mnohem konvenčnějšími postupy. Nicméně, protože genotoxické terapie často vedou k aktivaci NF- κ B u zbývajících maligních buněk, má smysl kombinovat genotoxické léky s inhibitory NF- κ B jako způsob předejití možné resistenci. Dlouhotrvající inhibice NF- κ B ovšem může vyústit v silnou imunitní deficienci a mít za následek vznik neutrofilie, čímž dojde k značnému rozšíření akutního zánětu kvůli zvýšené sekreci IL-1 β ²¹⁵.

Tyto komplikace, spolu se zvýšenou tendencí k poškození jaterní tkáně, jsou v současnosti hlavní překážkou ve vývoji inhibitorů NF- κ B a IKK2 (IKK β). Z toho důvodu je pozornost soustředěna především na transkripční faktor STAT3 a signalizační dráhu, která vede k jeho aktivaci, jelikož se u jeho inhibitorů nevyskytly následné komplikace jako v případě inhibitorů NF- κ B^{179,216}. Doposud bylo popsáno několik inhibitorů STAT3 a JAK2 a bylo poukázáno na jejich schopnost potlačovat růst nádorů, u nichž dochází k silné aktivaci STAT3^{217,218}.

7.3 Inhibitory cytokinů

Oproti inhibitorům transkripčních faktorů se inhibice receptorů pro protumorigenní cytokiny nebo chemokiny jeví jako mnohem jednodušší cesta, kterou se lze při vývoji léčiv ubírat, zejména z hlediska absence komplikací jako již výše zmiňovaný vznik imunitní deficience či rozšíření akutního zánětu vlivem dlouhotrvající inhibice NF- κ B.

V současnosti již existuje několik „anticytokinních“ léků pro léčbu chronických zánětlivých onemocnění a další jsou nyní ve vývoji. Třebaže inhibitory cytokinů sami o sobě pravděpodobně nejsou schopny působit cytocidně na nádorové buňky, několik klinických testů v II./III. fázi v současné době hodnotí účinnost preparátů zaměřených na inhibici IL-1, IL-6 a TNF- α jako jediné agens schopné působit protinádorově v různých typech nádorových onemocnění^{84,219,220}.

Dosud získané výsledky zahrnují stabilizaci onemocnění a částečné pozitivní odpovědi, zejména v rámci neutralizace TNF- α , která ve většině případech vedla k regresi

růstu nádorů i zamezení vzniku metastatických ložisek²²¹, a inhibice IL-1 u mnohočetného myelomu, jež výrazně zpomaluje růst nádoru a zabraňuje rozvoji aktivního myelomu⁸⁴. Terapeutické účinky jsou však prozatím obecně nízké a zdůrazňují nutnost vyhodnocení takovýchto léků v kombinaci s konvenční terapií²²².

8. Závěr

Ukazuje se, že chronický zánět je rizikovým faktorem pro rozvoj nádorových onemocnění, a to působením buněk imunitního systému, které produkují v místě zánětu ROS a RNS a podporují zvýšenou proliferaci. Dále se tyto buňky vedle fibroblastů a endotheliálních buněk také podílí na tvorbě zánětlivého mikroprostředí nádorů, v němž se odehrává komplexní signalizace působením řady látek. Jedná se o látky produkované nádory, které mají za cíl rekrutovat a pozměnit okolní buňky tak, aby tyto následně produkovaly látky, jež budou přispívat k přežití, růstu a metastazování nádoru. Zároveň mohou nádorové buňky využívat k autokrinní stimulaci stejných signálních drah a molekul, jež využívají běžně stromální podpůrné buňky v nádorovém mikroprostředí.

Důkladné porozumění zánětlivým mechanismům na molekulární úrovni, které se podílejí na rozvoji či supresi nádorů, může posloužit jako základ pro protinádorová léčiva v prevenci i při terapii rozvinutých malignit. Bohužel ale časté vedlejší účinky či nedostatečné terapeutické účinky brání v širším použití takových léčí, a proto zatím mohou sloužit jako doplněk jiné konvenční léčby.

Jisté úspěchy v léčbě však naznačují, že cílení na signální molekuly zánětlivého nádorového mikroprostředí může být slibné pro nádorovou terapii. Hlubší poznání a pochopení komplexních signálních drah na základní úrovni je proto důležité pro budoucí možnosti rozvoje protizánětlivé a protinádorové léčby.

9. Reference

- (1) Balkwill, F.; Mantovani, A. Inflammation and Cancer: Back to Virchow? *The Lancet* **2001**, 357 (9255), 539–545.
- (2) Aggarwal, B. B.; Vijayalekshmi, R. V.; Sung, B. Targeting Inflammatory Pathways for Prevention and Therapy of Cancer: Short-Term Friend, Long-Term Foe. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **2009**, 15 (2), 425–430.
- (3) Philip, M.; Rowley, D. A.; Schreiber, H. Inflammation as a Tumor Promoter in Cancer Induction. *Semin. Cancer Biol.* **2004**, 14 (6), 433–439.
- (4) Kuper, H.; Adami, H. O.; Trichopoulos, D. Infections as a Major Preventable Cause of Human Cancer. *J. Intern. Med.* **2000**, 248 (3), 171–183.
- (5) Lorusso, G.; Rüegg, C. The Tumor Microenvironment and Its Contribution to Tumor Evolution toward Metastasis. *Histochem. Cell Biol.* **2008**, 130 (6), 1091–1103.
- (6) Okada, F. Inflammation and Free Radicals in Tumor Development and Progression. *Redox Rep. Commun. Free Radic. Res.* **2002**, 7 (6), 357–368.
- (7) Yang, C.-R.; Hsieh, S.-L.; Ho, F.-M.; Lin, W.-W. Decoy Receptor 3 Increases Monocyte Adhesion to Endothelial Cells via NF- κ B-Dependent Up-Regulation of Intercellular Adhesion Molecule-1, VCAM-1, and IL-8 Expression. *J. Immunol.* **2005**, 174 (3), 1647–1656.
- (8) Ferrero-Miliani, L.; Nielsen, O. H.; Andersen, P. S.; Girardin, S. E. Chronic Inflammation: Importance of NOD2 and NALP3 in Interleukin-1 β Generation. *Clin. Exp. Immunol.* **2007**, 147 (2), 227–235.
- (9) Medzhitov, R. Origin and Physiological Roles of Inflammation. *Nature* **2008**, 454 (7203), 428–435.
- (10) Barton, G. M. A Calculated Response: Control of Inflammation by the Innate Immune System. *J. Clin. Invest.* **2008**, 118 (2), 413–420.
- (11) Kumar, V.; Abbas, A. K.; Aster, J. C.; Robbins, S. L. *Robbins Basic Pathology*; 2013.
- (12) Fredman, G.; Serhan, C. N. Specialized Proresolving Mediator Targets for RvE1 and RvD1 in Peripheral Blood and Mechanisms of Resolution. *Biochem. J.* **2011**, 437 (2), 185–197.
- (13) Beck, G.; Habicht, G. S. Immunity and the Invertebrates. *Sci. Am.* **1996**, 275 (5), 60–63, 66.
- (14) Chaplin, D. D. 1. Overview of the Human Immune Response. *J. Allergy Clin. Immunol.* **2006**, 117 (2), S430–S435.
- (15) Parkin, J.; Cohen, B. An Overview of the Immune System. *Lancet Lond. Engl.* **2001**, 357 (9270), 1777–1789.
- (16) Birbrair, A.; Frenette, P. S. Niche Heterogeneity in the Bone Marrow. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2016**, 1370 (1), 82–96.
- (17) Kondo, M.; Scherer, D. C.; King, A. G.; Manz, M. G.; Weissman, I. L. Lymphocyte Development from Hematopoietic Stem Cells. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **2001**, 11 (5), 520–526.
- (18) Steinman, R. M.; Inaba, K. Myeloid Dendritic Cells. *J. Leukoc. Biol.* **1999**, 66 (2), 205–208.
- (19) Rieger, M. A.; Schroeder, T. Hematopoiesis. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2012**, 4 (12), a008250.
- (20) Ohshima, H.; Bartsch, H. Chronic Infections and Inflammatory Processes as Cancer Risk Factors: Possible Role of Nitric Oxide in Carcinogenesis. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* **1994**, 305 (2), 253–264.

- (21) Brigati, C.; Noonan, D. M.; Albini, A.; Benelli, R. Tumors and Inflammatory Infiltrates: Friends or Foes? *Clin. Exp. Metastasis* **2002**, *19* (3), 247–258.
- (22) Wada, Y.; Nakashima, O.; Kutami, R.; Yamamoto, O.; Kojiro, M. Clinicopathological Study on Hepatocellular Carcinoma with Lymphocytic Infiltration. *Hepatology* **1998**, *27* (2), 407–414.
- (23) Darnell, R. B.; DeAngelis, L. M. Regression of Small-Cell Lung Carcinoma in Patients with Paraneoplastic Neuronal Antibodies. *The Lancet* **1993**, *341* (8836), 21–22.
- (24) Mantovani, A.; Allavena, P.; Sica, A.; Balkwill, F. Cancer-Related Inflammation. *Nature* **2008**, *454* (7203), 436–444.
- (25) Wahl, L. M.; Kleinman, H. K. Tumor-Associated Macrophages as Targets for Cancer Therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* **1998**, *90* (21), 1583–1584.
- (26) Mantovani, A.; Bottazzi, B.; Colotta, F.; Sozzani, S.; Ruco, L. The Origin and Function of Tumor-Associated Macrophages. *Immunol. Today* **1992**, *13* (7), 265–270.
- (27) Murdoch, C.; Muthana, M.; Coffelt, S. B.; Lewis, C. E. The Role of Myeloid Cells in the Promotion of Tumour Angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer Lond.* **2008**, *8* (8), 618–631.
- (28) Allavena, P.; Sica, A.; Vecchi, A.; Locati, M.; Sozzani, S.; Mantovani, A. The Chemokine Receptor Switch Paradigm and Dendritic Cell Migration: Its Significance in Tumor Tissues. *Immunol. Rev.* **2000**, *177*, 141–149.
- (29) Katsenelson, N. S.; Shurin, G. V.; Bykovskaia, S. N.; Shogan, J.; Shurin, M. R. Human Small Cell Lung Carcinoma and Carcinoid Tumor Regulate Dendritic Cell Maturation and Function. *Mod. Pathol. Augusta* **2001**, *14* (1), 40–45.
- (30) DeNardo, D. G.; Barreto, J. B.; Andreu, P.; Vasquez, L.; Tawfik, D.; Kolhatkar, N.; Coussens, L. M. CD4⁺ T Cells Regulate Pulmonary Metastasis of Mammary Carcinomas by Enhancing Protumor Properties of Macrophages. *Cancer Cell* **2009**, *16* (2), 91–102.
- (31) Smyth, M. J.; Dunn, G. P.; Schreiber, R. D. Cancer Immunosurveillance and Immunoediting: The Roles of Immunity in Suppressing Tumor Development and Shaping Tumor Immunogenicity. *Adv. Immunol.* **2006**, *90*, 1–50.
- (32) Galon, J.; Costes, A.; Sanchez-Cabo, F.; Kirilovsky, A.; Mlecnik, B.; Lagorce-Pagès, C.; Tosolini, M.; Camus, M.; Berger, A.; Wind, P.; et al. Type, Density, and Location of Immune Cells Within Human Colorectal Tumors Predict Clinical Outcome. *Science* **2006**, *313* (5795), 1960–1964.
- (33) Hanada, T.; Kobayashi, T.; Chinen, T.; Saeki, K.; Takaki, H.; Koga, K.; Minoda, Y.; Sanada, T.; Yoshioka, T.; Mimata, H.; et al. IFN γ -Dependent, Spontaneous Development of Colorectal Carcinomas in SOCS1-Deficient Mice. *J. Exp. Med.* **2006**, *203* (6), 1391–1397.
- (34) Roberts, S. J.; Ng, B. Y.; Filler, R. B.; Lewis, J.; Glusac, E. J.; Hayday, A. C.; Tigelaar, R. E.; Girardi, M. Characterizing Tumor-Promoting T Cells in Chemically Induced Cutaneous Carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104* (16), 6770–6775.
- (35) Aspod, C.; Pedroza-Gonzalez, A.; Gallegos, M.; Tindle, S.; Burton, E. C.; Su, D.; Marches, F.; Banchereau, J.; Palucka, A. K. Breast Cancer Instructs Dendritic Cells to Prime Interleukin 13-secreting CD4⁺ T Cells That Facilitate Tumor Development. *J. Exp. Med.* **2007**, *204* (5), 1037–1047.
- (36) Wang, D.; Dubois, R. N.; Richmond, A. The Role of Chemokines in Intestinal Inflammation and Cancer. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2009**, *9* (6), 688–696.

- (37) Bc, S.; Wc, C.; Cy, C.; Hh, L.; Dy, C.; Sc, H. Cytokine Regulation Networks in the Cancer Microenvironment. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* **2008**, *13*, 6255–6268.
- (38) Mbeunkui, F.; Johann, D. J. Cancer and the Tumor Microenvironment: A Review of an Essential Relationship. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2009**, *63* (4), 571–582.
- (39) SAPPINO, A. Differentiation Repertoire of Fibroblastic Cells: Expression of Cytoskeletal Proteins as Marker of Phenotypic Modulation. *Lab Invest* **1990**, *63*, 144–161.
- (40) Tagliabue, E.; Ardini, E.; Pellegrini, R.; Campiglio, M.; Bufalino, R.; Jeschke, M.; Groner, B.; Colnaghi, M. I.; Ménard, S. Laminin Activates the p185HER2 Oncoprotein and Mediates Growth Inhibition of Breast Carcinoma Cells. *Br. J. Cancer* **1996**, *74* (9), 1427–1433.
- (41) S, Y.; M, S.; Bf, S. Cathepsin B and Human Tumor Progression. *Biol. Chem.* **1998**, *379* (2), 113–123.
- (42) Têtu, B.; Brisson, J.; Lapointe, H.; Wang, C. S.; Bernard, P.; Blanchette, C. Cathepsin D Expression by Cancer and Stromal Cells in Breast Cancer: An Immunohistochemical Study of 1348 Cases. *Breast Cancer Res. Treat.* **1999**, *55* (2), 135–145.
- (43) Vlodavsky, I.; Goldshmidt, O.; Zcharia, E.; Atzmon, R.; Rangini-Guatta, Z.; Elkin, M.; Peretz, T.; Friedmann, Y. Mammalian Heparanase: Involvement in Cancer Metastasis, Angiogenesis and Normal Development. *Semin. Cancer Biol.* **2002**, *12* (2), 121–129.
- (44) Giancotti, F. G.; Ruoslahti, E. Integrin Signaling. *Science* **1999**, *285* (5430), 1028–1033.
- (45) Kalluri, R. Basement Membranes: Structure, Assembly and Role in Tumour Angiogenesis. *Nat. Rev. Cancer Lond.* **2003**, *3* (6), 422–433.
- (46) Streuli, C. Extracellular Matrix Remodelling and Cellular Differentiation. *Curr. Opin. Cell Biol.* **1999**, *11* (5), 634–640.
- (47) Bhowmick, N. A.; Neilson, E. G.; Moses, H. L. Stromal Fibroblasts in Cancer Initiation and Progression. *Nature* **2004**, *432* (7015), 332–337.
- (48) Hanahan, D.; Folkman, J. Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. *Cell* **1996**, *86* (3), 353–364.
- (49) Rafii, S.; Lyden, D.; Benezra, R.; Hattori, K.; Heissig, B. Vascular and Haematopoietic Stem Cells: Novel Targets for Anti-Angiogenesis Therapy? *Nat. Rev. Cancer Lond.* **2002**, *2* (11), 826–835.
- (50) Greenhough, A.; Smartt, H. J. M.; Moore, A. E.; Roberts, H. R.; Williams, A. C.; Paraskeva, C.; Kaidi, A. The COX-2/PGE 2 Pathway: Key Roles in the Hallmarks of Cancer and Adaptation to the Tumour Microenvironment. *Carcinogenesis* **2009**, *30* (3), 377–386.
- (51) Lechner, M.; Lirk, P.; Rieder, J. Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) in Tumor Biology: The Two Sides of the Same Coin. *Semin. Cancer Biol.* **2005**, *15* (4), 277–289.
- (52) Grivennikov, S. I.; Greten, F. R.; Karin, M. Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell* **2010**, *140* (6), 883–899.
- (53) Balkwill, F. Tumor Necrosis Factor or Tumor Promoting Factor? *Cytokine Growth Factor Rev.* **2002**, *13* (2), 135–141.
- (54) Mantovani, A. Cancer: Inflammation by Remote Control. *Nature* **2005**, *435* (7043), 752–753.
- (55) Balkwill, F.; Coussens, L. M. Cancer: An Inflammatory Link. *Nature* **2004**, *431* (7007), 405–406.

- (56) Komori, A.; Yatsunami, J.; Suganuma, M.; Okabe, S.; Abe, S.; Sakai, A.; Sasaki, K.; Fujiki, H. Tumor Necrosis Factor Acts as a Tumor Promoter in BALB/3T3 Cell Transformation. *Cancer Res.* **1993**, *53* (9), 1982–1985.
- (57) Digel, W.; Stefanic, M.; Schoniger, W.; Buck, C.; Raghavachar, A.; Frickhofen, N.; Heimpel, H.; Porzsolt, F. Tumor Necrosis Factor Induces Proliferation of Neoplastic B Cells from Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* **1989**, *73* (5), 1242–1246.
- (58) Digel, W.; Schoniger, W.; Stefanic, M.; Janssen, H.; Buck, C.; Schmid, M.; Raghavachar, A.; Porzsolt, F. Receptors for Tumor Necrosis Factor on Neoplastic B Cells from Chronic Lymphocytic Leukemia Are Expressed in Vitro but Not in Vivo. *Blood* **1990**, *76* (8), 1607–1613.
- (59) Giri, D. K.; Aggarwal, B. B. Constitutive Activation of NF- κ B Causes Resistance to Apoptosis in Human Cutaneous T Cell Lymphoma HuT-78 Cells Autocrine Role of Tumor Necrosis Factor and Reactive Oxygen Intermediates. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273* (22), 14008–14014.
- (60) Liu, R. Y.; Fan, C.; Mitchell, S.; Chen, Q.; Wu, J.; Zuckerman, K. S. The Role of Type I and Type II Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptors in the Ability of TNF- α to Transduce a Proliferative Signal in the Human Megakaryoblastic Leukemic Cell Line Mo7e. *Cancer Res.* **1998**, *58* (10), 2217–2223.
- (61) Tsukasaki, K.; Miller, C. W.; Kubota, T.; Takeuchi, S.; Fujimoto, T.; Ikeda, S.; Tomonaga, M.; Koeffler, H. P. Tumor Necrosis Factor α Polymorphism Associated with Increased Susceptibility to Development of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Carriers. *Cancer Res.* **2001**, *61* (9), 3770–3774.
- (62) Montesano, R.; Soulié, P.; Eble, J. A.; Carrozzino, F. Tumour Necrosis Factor α Confers an Invasive, Transformed Phenotype on Mammary Epithelial Cells. *J Cell Sci* **2005**, *118* (15), 3487–3500.
- (63) Kalthoff, H.; Roeder, C.; Giesekeing, J.; Humburg, I.; Schmiegel, W. Inverse Regulation of Human ERBB2 and Epidermal Growth Factor Receptors by Tumor Necrosis Factor Alpha. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90* (19), 8972–8976.
- (64) Schmiegel, W.; Roeder, C.; Schmielau, J.; Rodeck, U.; Kalthoff, H. Tumor Necrosis Factor Alpha Induces the Expression of Transforming Growth Factor Alpha and the Epidermal Growth Factor Receptor in Human Pancreatic Cancer Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90* (3), 863–867.
- (65) Wu, S.; Boyer, C. M.; Whitaker, R. S.; Berchuck, A.; Wiener, J. R.; Weinberg, J. B.; Bast, R. C. Tumor Necrosis Factor α as an Autocrine and Paracrine Growth Factor for Ovarian Cancer: Monokine Induction of Tumor Cell Proliferation and Tumor Necrosis Factor α Expression. *Cancer Res.* **1993**, *53* (8), 1939–1944.
- (66) Woodworth, C. D.; McMullin, E.; Iglesias, M.; Plowman, G. D. Interleukin 1 Alpha and Tumor Necrosis Factor Alpha Stimulate Autocrine Amphiregulin Expression and Proliferation of Human Papillomavirus-Immortalized and Carcinoma-Derived Cervical Epithelial Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1995**, *92* (7), 2840–2844.
- (67) Aggarwal, B. B.; Schwarz, L.; Hogan, M. E.; Rando, R. F. Triple Helix-Forming Oligodeoxyribonucleotides Targeted to the Human Tumor Necrosis Factor (TNF) Gene Inhibit TNF Production and Block the TNF-Dependent Growth of Human Glioblastoma Tumor Cells. *Cancer Res.* **1996**, *56* (22), 5156–5164.
- (68) Goillot, E.; Combaret, V.; Ladenstein, R.; Baubet, D.; Blay, J.-Y.; Philip, T.; Favrot, M. C. Tumor Necrosis Factor as an Autocrine Growth Factor for Neuroblastoma. *Cancer Res.* **1992**, *52* (11), 3194–3200.

- (69) Naylor, M. S.; Stamp, G. W.; Foulkes, W. D.; Eccles, D.; Balkwill, F. R. Tumor Necrosis Factor and Its Receptors in Human Ovarian Cancer. Potential Role in Disease Progression. *J. Clin. Invest.* **1993**, *91* (5), 2194–2206.
- (70) Foa, R.; Massaia, M.; Cardona, S.; Tos, A. G.; Bianchi, A.; Attisano, C.; Guarini, A.; Celle, P. di; Fierro, M. T. Production of Tumor Necrosis Factor-Alpha by B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Cells: A Possible Regulatory Role of TNF in the Progression of the Disease. *Blood* **1990**, *76* (2), 393–400.
- (71) Nabors, L. B.; Suswam, E.; Huang, Y.; Yang, X.; Johnson, M. J.; King, P. H. Tumor Necrosis Factor α Induces Angiogenic Factor Up-Regulation in Malignant Glioma Cells: A Role for RNA Stabilization and HuR. *Cancer Res.* **2003**, *63* (14), 4181–4187.
- (72) Rosen, E. M.; Goldberg, I. D.; Liu, D.; Setter, E.; Donovan, M. A.; Bhargava, M.; Reiss, M.; Kacinski, B. M. Tumor Necrosis Factor Stimulates Epithelial Tumor Cell Motility. *Cancer Res.* **1991**, *51* (19), 5315–5321.
- (73) Yoshida, S.; Ono, M.; Shono, T.; Izumi, H.; Ishibashi, T.; Suzuki, H.; Kuwano, M. Involvement of Interleukin-8, Vascular Endothelial Growth Factor, and Basic Fibroblast Growth Factor in Tumor Necrosis Factor Alpha-Dependent Angiogenesis. *Mol. Cell. Biol.* **1997**, *17* (7), 4015–4023.
- (74) Santibañez, J. F.; Quintanilla, M.; Bernabeu, C. TGF- β /TGF- β Receptor System and Its Role in Physiological and Pathological Conditions. *Clin. Sci.* **2011**, *121* (6), 233–251.
- (75) Massagué, J. TGF β in Cancer. *Cell* **2008**, *134* (2), 215–230.
- (76) Matsuzaki, K. Smad Phospho-Isoforms Direct Context-Dependent TGF- β Signaling. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2013**, *24* (4), 385–399.
- (77) Fuchs, O. Úloha Signální Dráhy Indukované Transformačním Růstovým Faktorem Beta Při Vzniku Nádorů. *Klin Onkol* **1993**, *53* (9), 7–16.
- (78) Morrison, C. D.; Parvani, J. G.; Schiemann, W. P. The Relevance of the TGF- β Paradox to EMT-MET Programs. *Cancer Lett.* **2013**, *341* (1), 30–40.
- (79) Malliri, A.; Andrew, Y.; Nikolic, M.; Crouch, D. H.; Kenneth, P.; Ozanne, B. Sensitivity to Transforming Growth Factor β 1-Induced Growth Arrest Is Common in Human Squamous Cell Carcinoma Cell Lines: C-MYC down-Regulation and p21(waf1) Induction Are Important Early Events. *Cell Growth Differ.* **1996**, *7* (10), 1291–1304.
- (80) Guasch, G.; Schober, M.; Pasolli, H. A.; Conn, E. B.; Polak, L.; Fuchs, E. Loss of TGF β Signaling Destabilizes Homeostasis and Promotes Squamous Cell Carcinomas in Stratified Epithelia. *Cancer Cell* **2007**, *12* (4), 313–327.
- (81) Bierie, B.; Moses, H. L. TGF- β and Cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2006**, *17* (1), 29–40.
- (82) Levy, L.; Hill, C. S. Alterations in Components of the TGF- β Superfamily Signaling Pathways in Human Cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2006**, *17* (1), 41–58.
- (83) Wolf, J. S.; Chen, Z.; Dong, G.; Sunwoo, J. B.; Bancroft, C. C.; Capo, D. E.; Yeh, N. T.; Mukaida, N.; Waes, C. V. IL (Interleukin)-1 α Promotes Nuclear Factor- κ B and AP-1-Induced IL-8 Expression, Cell Survival, and Proliferation in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7* (6), 1812–1820.
- (84) Lust, J. A.; Lacy, M. Q.; Zeldenrust, S. R.; Dispenzieri, A.; Gertz, M. A.; Witzig, T. E.; Kumar, S.; Hayman, S. R.; Russell, S. J.; Buadi, F. K.; et al. Induction of a Chronic Disease State in Patients with Smoldering or Indolent Multiple Myeloma by Targeting Interleukin 1 β -Induced Interleukin 6 Production and the Myeloma Proliferative Component. *Mayo Clin. Proc.* **2009**, *84* (2), 114–122.

- (85) Naugler, W. E.; Karin, M. The Wolf in Sheep's Clothing: The Role of Interleukin-6 in Immunity, Inflammation and Cancer. *Trends Mol. Med.* **2008**, *14* (3), 109–119.
- (86) Hong, D. S.; Angelo, L. S.; Kurzrock, R. Interleukin-6 and Its Receptor in Cancer: Implications for Translational Therapeutics. *Cancer* **2007**, *110* (9), 1911–1928.
- (87) Lin, W.-W.; Karin, M. A Cytokine-Mediated Link between Innate Immunity, Inflammation, and Cancer. *J. Clin. Invest.* **2007**, *117* (5), 1175–1183.
- (88) Angelo, L. S.; Talpaz, M.; Kurzrock, R. Autocrine Interleukin-6 Production in Renal Cell Carcinoma: Evidence for the Involvement of p53. *Cancer Res.* **2002**, *62* (3), 932–940.
- (89) Kai, H.; Kitadai, Y.; Kodama, M.; Cho, S.; Kuroda, T.; Ito, M.; Tanaka, S.; Ohmoto, Y.; Chayama, K. Involvement of Proinflammatory Cytokines IL-1 β and IL-6 in Progression of Human Gastric Carcinoma. *Anticancer Res.* **2005**, *25* (2A), 709–713.
- (90) Klein, B.; Bataille, R. Cytokine Network in Human Multiple Myeloma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* **1992**, *6* (2), 273–284.
- (91) Chung, Y.-C.; Chang, Y.-F. Serum Interleukin-6 Levels Reflect the Disease Status of Colorectal Cancer. *J. Surg. Oncol.* **2003**, *83* (4), 222–226.
- (92) Waugh, D. J. J.; Wilson, C. The Interleukin-8 Pathway in Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2008**, *14* (21), 6735–6741.
- (93) Xu, L.; Fidler, I. J. Acidic pH-Induced Elevation in Interleukin 8 Expression by Human Ovarian Carcinoma Cells. *Cancer Res.* **2000**, *60* (16), 4610–4616.
- (94) Bendre, M. S.; Margulies, A. G.; Walser, B.; Akel, N. S.; Bhattacharaya, S.; Skinner, R. A.; Swain, F.; Ramani, V.; Mohammad, K. S.; Wessner, L. L.; et al. Tumor-Derived Interleukin-8 Stimulates Osteolysis Independent of the Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand Pathway. *Cancer Res.* **2005**, *65* (23), 11001–11009.
- (95) Maxwell, P. J.; Gallagher, R.; Seaton, A.; Wilson, C.; Scullin, P.; Pettigrew, J.; Stratford, I. J.; Williams, K. J.; Johnston, P. G.; Waugh, D. J. J. HIF-1 and NF- κ B-Mediated Upregulation of CXCR1 and CXCR2 Expression Promotes Cell Survival in Hypoxic Prostate Cancer Cells. *Oncogene* **2007**, *26* (52), 7333–7345.
- (96) Asarch, A.; Barak, O.; Loo, D. S.; Gottlieb, A. B. Th17 Cells: A New Therapeutic Target in Inflammatory Dermatoses. *J. Dermatol. Treat.* **2008**, *19* (6), 318–326.
- (97) Numasaki, M.; Watanabe, M.; Suzuki, T.; Takahashi, H.; Nakamura, A.; McAllister, F.; Hishinuma, T.; Goto, J.; Lotze, M. T.; Kolls, J. K.; et al. IL-17 Enhances the Net Angiogenic Activity and In Vivo Growth of Human Non-Small Cell Lung Cancer in SCID Mice through Promoting CXCR-2-Dependent Angiogenesis. *J. Immunol.* **2005**, *175* (9), 6177–6189.
- (98) Numasaki, M.; Fukushi, J.; Ono, M.; Narula, S. K.; Zavodny, P. J.; Kudo, T.; Robbins, P. D.; Tahara, H.; Lotze, M. T. Interleukin-17 Promotes Angiogenesis and Tumor Growth. *Blood* **2003**, *101* (7), 2620–2627.
- (99) Aggarwal, B. B.; Gehlot, P. Inflammation and Cancer: How Friendly Is the Relationship For Cancer Patients? *Curr. Opin. Pharmacol.* **2009**, *9* (4), 351–369.
- (100) Kollmar, O.; Rupertus, K.; Scheuer, C.; Junker, B.; Tilton, B.; Schilling, M. K.; Menger, M. D. Stromal Cell-Derived Factor-1 Promotes Cell Migration and Tumor Growth of Colorectal Metastasis. *Neoplasia N. Y. N* **2007**, *9* (10), 862–870.
- (101) Müller, A.; Homey, B.; Soto, H.; Ge, N.; Catron, D.; Buchanan, M. E.; McClanahan, T.; Murphy, E.; Yuan, W.; Wagner, S. N.; et al. Involvement of Chemokine Receptors in Breast Cancer Metastasis. *Nature* **2001**, *410* (6824), 50–56.
- (102) Jöhrer, K.; Zelle-Rieser, C.; Perathoner, A.; Moser, P.; Hager, M.; Ramoner, R.; Gander, H.; Hörtl, L.; Bartsch, G.; Greil, R.; et al. Up-Regulation of Functional

- Chemokine Receptor CCR3 in Human Renal Cell Carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11* (7), 2459–2465.
- (103) Schwarze, S. R.; Luo, J.; Isaacs, W. B.; Jarrard, D. F. Modulation of CXCL14 (BRAK) Expression in Prostate Cancer. *The Prostate* **2005**, *64* (1), 67–74.
- (104) Kim, S. Y.; Lee, C. H.; Midura, B. V.; Yeung, C.; Mendoza, A.; Hong, S. H.; Ren, L.; Wong, D.; Korz, W.; Merzouk, A.; et al. Inhibition of the CXCR4/CXCL12 Chemokine Pathway Reduces the Development of Murine Pulmonary Metastases. *Clin. Exp. Metastasis* **2008**, *25* (3), 201–211.
- (105) David, J. R. Delayed Hypersensitivity in Vitro: Its Mediation by Cell-Free Substances Formed by Lymphoid Cell-Antigen Interaction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1966**, *56* (1), 72–77.
- (106) Calandra, T.; Echtenacher, B.; Roy, D. L.; Pugin, J.; Metz, C. N.; Hültner, L.; Heumann, D.; Männel, D.; Bucala, R.; Glauser, M. P. Protection from Septic Shock by Neutralization of Macrophage Migration Inhibitory Factor. *Nat. Med.* **2000**, *6* (2), 164–170.
- (107) Leech, M.; Metz, C.; Santos, L.; Peng, T.; Holdsworth, S. R.; Bucala, R.; Morand, E. F. Involvement of Macrophage Migration Inhibitory Factor in the Evolution of Rat Adjuvant Arthritis. *Arthritis Rheum.* **1998**, *41* (5), 910–917.
- (108) Calandra, T.; Roger, T. Macrophage Migration Inhibitory Factor: A Regulator of Innate Immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **2003**, *3* (10), 791–800.
- (109) Calandra, T.; Bernhagen, J.; Metz, C. N.; Spiegel, L. A.; Bacher, M.; Donnelly, T.; Cerami, A.; Bucala, R. MIF as a Glucocorticoid-Induced Modulator of Cytokine Production. *Nature* **1995**, *377* (6544), 68–71.
- (110) Bacher, M.; Metz, C. N.; Calandra, T.; Mayer, K.; Chesney, J.; Lohoff, M.; Gerns, D.; Donnelly, T.; Bucala, R. An Essential Regulatory Role for Macrophage Migration Inhibitory Factor in T-Cell Activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1996**, *93* (15), 7849–7854.
- (111) Shi, X.; Leng, L.; Wang, T.; Wang, W.; Du, X.; Li, J.; McDonald, C.; Chen, Z.; Murphy, J. W.; Lolis, E.; et al. CD44 Is the Signaling Component of the Macrophage Migration Inhibitory Factor-CD74 Receptor Complex. *Immunity* **2006**, *25* (4), 595–606.
- (112) Mitchell, R. A. Mechanisms and Effectors of MIF-Dependent Promotion of Tumorigenesis. *Cell. Signal.* **2004**, *16* (1), 13–19.
- (113) Wilson, J. M.; Coletta, P. L.; Cuthbert, R. J.; Scott, N.; MacLennan, K.; Hawcroft, G.; Leng, L.; Lubetsky, J. B.; Jin, K. K.; Lolis, E.; et al. Macrophage Migration Inhibitory Factor Promotes Intestinal Tumorigenesis. *Gastroenterology* **2005**, *129* (5), 1485–1503.
- (114) Hagemann, T.; Robinson, S. C.; Thompson, R. G.; Charles, K.; Kulbe, H.; Balkwill, F. R. Ovarian Cancer Cell-derived Migration Inhibitory Factor Enhances Tumor Growth, Progression, and Angiogenesis. *Mol. Cancer Ther.* **2007**, *6* (7), 1993–2002.
- (115) Hudson, J. D.; Shoaibi, M. A.; Maestro, R.; Carnero, A.; Hannon, G. J.; Beach, D. H. A Proinflammatory Cytokine Inhibits p53 Tumor Suppressor Activity. *J. Exp. Med.* **1999**, *190* (10), 1375–1382.
- (116) Bernhagen, J.; Krohn, R.; Lue, H.; Gregory, J. L.; Zernecke, A.; Koenen, R. R.; Dewor, M.; Georgiev, I.; Schober, A.; Leng, L.; et al. MIF Is a Noncognate Ligand of CXC Chemokine Receptors in Inflammatory and Atherogenic Cell Recruitment. *Nat. Med.* **2007**, *13* (5), 587–596.

- (117) Kulbe, H.; Thompson, R.; Wilson, J. L.; Robinson, S.; Hagemann, T.; Fatah, R.; Gould, D.; Ayhan, A.; Balkwill, F. The Inflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor-Alpha Generates an Autocrine Tumor-Promoting Network in Epithelial Ovarian Cancer Cells. *Cancer Res.* **2007**, *67* (2), 585–592.
- (118) Scotton, C.; Milliken, D.; Wilson, J.; Raju, S.; Balkwill, F. Analysis of CC Chemokine and Chemokine Receptor Expression in Solid Ovarian Tumours. *Br. J. Cancer* **2001**, *85* (6), 891–897.
- (119) Surh, Y.-J.; Kundu, J. K. Cancer Preventive Phytochemicals as Speed Breakers in Inflammatory Signaling Involved in Aberrant COX-2 Expression. *Curr. Cancer Drug Targets* **2007**, *7* (5), 447–458.
- (120) Pöld, M.; Zhu, L. X.; Sharma, S.; Burdick, M. D.; Lin, Y.; Lee, P. P. N.; Pöld, A.; Luo, J.; Krysan, K.; Dohadwala, M.; et al. Cyclooxygenase-2-Dependent Expression of Angiogenic CXC Chemokines ENA-78/CXC Ligand (CXCL) 5 and Interleukin-8/CXCL8 in Human Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* **2004**, *64* (5), 1853–1860.
- (121) Shono, T.; Tofilon, P. J.; Bruner, J. M.; Owolabi, O.; Lang, F. F. Cyclooxygenase-2 Expression in Human Gliomas: Prognostic Significance and Molecular Correlations. *Cancer Res.* **2001**, *61* (11), 4375–4381.
- (122) Kim, Y. B.; Kim, G. E.; Cho, N. H.; Pyo, H. R.; Shim, S. J.; Chang, S. K.; Park, H. C.; Suh, C. O.; Park, T. K.; Kim, B. S. Overexpression of Cyclooxygenase-2 Is Associated with a Poor Prognosis in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix Treated with Radiation and Concurrent Chemotherapy. *Cancer* **2002**, *95* (3), 531–539.
- (123) Cetin, M.; Buyukberber, S.; Demir, M.; Sari, I.; Sari, I.; Deniz, K.; Eser, B.; Altuntas, F.; Camci, C.; Oztürk, A.; et al. Overexpression of Cyclooxygenase-2 in Multiple Myeloma: Association with Reduced Survival. *Am. J. Hematol.* **2005**, *80* (3), 169–173.
- (124) Bogdan, C. Nitric Oxide and the Immune Response. *Nat. Immunol.* **2001**, *2* (10), 907–916.
- (125) Bogdan, C. Nitric Oxide and the Regulation of Gene Expression. *Trends Cell Biol.* **2001**, *11* (2), 66–75.
- (126) Nathan, C. Nitric Oxide as a Secretory Product of Mammalian Cells. *FASEB J.* **1992**, *6* (12), 3051–3064.
- (127) Geller, D. A.; Billiar, T. R. Molecular Biology of Nitric Oxide Synthases. *Cancer Metastasis Rev.* **1998**, *17* (1), 7–23.
- (128) Lirk, P.; Hoffmann, G.; Rieder, J. Inducible Nitric Oxide Synthase - Time for Reappraisal. *Curr. Drug Targets - Inflamm. Allergy* **2002**, *1* (1), 89–108.
- (129) Sen, R.; Baltimore, D. Multiple Nuclear Factors Interact with the Immunoglobulin Enhancer Sequences. *Cell* **1986**, *46* (5), 705–716.
- (130) May, M. J.; Ghosh, S. Signal Transduction through NF-Kappa B. *Immunol. Today* **1998**, *19* (2), 80–88.
- (131) Caamaño, J.; Hunter, C. A. NF-kappaB Family of Transcription Factors: Central Regulators of Innate and Adaptive Immune Functions. *Clin. Microbiol. Rev.* **2002**, *15* (3), 414–429.
- (132) May, M. J.; Ghosh, S. Rel/NF-Kappa B and I Kappa B Proteins: An Overview. *Semin. Cancer Biol.* **1997**, *8* (2), 63–73.
- (133) Marienfeld, R.; May, M. J.; Berberich, I.; Serfling, E.; Ghosh, S.; Neumann, M. RelB Forms Transcriptionally Inactive Complexes with RelA/p65. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278* (22), 19852–19860.

- (134) Hayden, M. S.; Ghosh, S. NF- κ B, the First Quarter-Century: Remarkable Progress and Outstanding Questions. *Genes Dev.* **2012**, *26* (3), 203–234.
- (135) Bours, V.; Franzoso, G.; Azarenko, V.; Park, S.; Kanno, T.; Brown, K.; Siebenlist, U. The Oncoprotein Bcl-3 Directly Transactivates through Kappa B Motifs via Association with DNA-Binding p50B Homodimers. *Cell* **1993**, *72* (5), 729–739.
- (136) Nolan, G. P.; Fujita, T.; Bhatia, K.; Huppi, C.; Liou, H. C.; Scott, M. L.; Baltimore, D. The Bcl-3 Proto-Oncogene Encodes a Nuclear I Kappa B-like Molecule That Preferentially Interacts with NF-Kappa B p50 and p52 in a Phosphorylation-Dependent Manner. *Mol. Cell. Biol.* **1993**, *13* (6), 3557–3566.
- (137) Wong, D.; Teixeira, A.; Oikonomopoulos, S.; Humburg, P.; Lone, I. N.; Saliba, D.; Siggers, T.; Bulyk, M.; Angelov, D.; Dimitrov, S.; et al. Extensive Characterization of NF- κ B Binding Uncovers Non-Canonical Motifs and Advances the Interpretation of Genetic Functional Traits. *Genome Biol.* **2011**, *12* (7), R70.
- (138) Oeckinghaus, A.; Ghosh, S. The NF-kappaB Family of Transcription Factors and Its Regulation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2009**, *1* (4), a000034.
- (139) Hayden, M. S.; Ghosh, S. Signaling to NF- κ B. *Genes Dev.* **2004**, *18* (18), 2195–2224.
- (140) Birbach, A.; Gold, P.; Binder, B. R.; Hofer, E.; de Martin, R.; Schmid, J. A. Signaling Molecules of the NF-Kappa B Pathway Shuttle Constitutively between Cytoplasm and Nucleus. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277* (13), 10842–10851.
- (141) Huang, T. T.; Kudo, N.; Yoshida, M.; Miyamoto, S. A Nuclear Export Signal in the N-Terminal Regulatory Domain of IkappaBalpha Controls Cytoplasmic Localization of Inactive NF-kappaB/IkappaBalpha Complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2000**, *97* (3), 1014–1019.
- (142) Hayden, M. S.; Ghosh, S. Shared Principles in NF-kappaB Signaling. *Cell* **2008**, *132* (3), 344–362.
- (143) Wu, K.; Fuchs, S. Y.; Chen, A.; Tan, P.; Gomez, C.; Ronai, Z.; Pan, Z. Q. The SCF(HOS/Beta-TRCP)-ROC1 E3 Ubiquitin Ligase Utilizes Two Distinct Domains within CUL1 for Substrate Targeting and Ubiquitin Ligation. *Mol. Cell. Biol.* **2000**, *20* (4), 1382–1393.
- (144) Delhase, M.; Hayakawa, M.; Chen, Y.; Karin, M. Positive and Negative Regulation of IkappaB Kinase Activity through IKKbeta Subunit Phosphorylation. *Science* **1999**, *284* (5412), 309–313.
- (145) Schmid, J. A.; Birbach, A. IkappaB Kinase Beta (IKKbeta/IKK2/IKBKB)--a Key Molecule in Signaling to the Transcription Factor NF-kappaB. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2008**, *19* (2), 157–165.
- (146) Ling, L.; Cao, Z.; Goeddel, D. V. NF-kappaB-Inducing Kinase Activates IKK-Alpha by Phosphorylation of Ser-176. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95* (7), 3792–3797.
- (147) Ninomiya-Tsuji, J.; Kishimoto, K.; Hiyama, A.; Inoue, J.; Cao, Z.; Matsumoto, K. The Kinase TAK1 Can Activate the NIK-I kappaB as Well as the MAP Kinase Cascade in the IL-1 Signalling Pathway. *Nature* **1999**, *398* (6724), 252–256.
- (148) Wang, C.; Deng, L.; Hong, M.; Akkaraju, G. R.; Inoue, J.; Chen, Z. J. TAK1 Is a Ubiquitin-Dependent Kinase of MKK and IKK. *Nature* **2001**, *412* (6844), 346–351.
- (149) Huang, Q.; Yang, J.; Lin, Y.; Walker, C.; Cheng, J.; Liu, Z.; Su, B. Differential Regulation of Interleukin 1 Receptor and Toll-like Receptor Signaling by MEKK3. *Nat. Immunol.* **2004**, *5* (1), 98–103.
- (150) Qin, J.; Yao, J.; Cui, G.; Xiao, H.; Kim, T. W.; Fraczek, J.; Wightman, P.; Sato, S.; Akira, S.; Puel, A.; et al. TLR8-Mediated NF-kappaB and JNK Activation Are

- TAK1-Independent and MEKK3-Dependent. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281* (30), 21013–21021.
- (151) Trompouki, E.; Hatzivassiliou, E.; Tschritzis, T.; Farmer, H.; Ashworth, A.; Mosialos, G. CYLD Is a Deubiquitinating Enzyme That Negatively Regulates NF-kappaB Activation by TNFR Family Members. *Nature* **2003**, *424* (6950), 793–796.
 - (152) Wertz, I. E.; O'Rourke, K. M.; Zhou, H.; Eby, M.; Aravind, L.; Seshagiri, S.; Wu, P.; Wiesmann, C.; Baker, R.; Boone, D. L.; et al. De-Ubiquitination and Ubiquitin Ligase Domains of A20 Downregulate NF-kappaB Signalling. *Nature* **2004**, *430* (7000), 694–699.
 - (153) Perkins, N. D.; Gilmore, T. D. Good Cop, Bad Cop: The Different Faces of NF-kappaB. *Cell Death Differ.* **2006**, *13* (5), 759–772.
 - (154) Xiao, G.; Harhaj, E. W.; Sun, S. C. NF-kappaB-Inducing Kinase Regulates the Processing of NF-kappaB2 p100. *Mol. Cell* **2001**, *7* (2), 401–409.
 - (155) Dejardin, E.; Droin, N. M.; Delhase, M.; Haas, E.; Cao, Y.; Makris, C.; Li, Z.-W.; Karin, M.; Ware, C. F.; Green, D. R. The Lymphotoxin-Beta Receptor Induces Different Patterns of Gene Expression via Two NF-kappaB Pathways. *Immunity* **2002**, *17* (4), 525–535.
 - (156) Bollrath, J.; Greten, F. R. IKK/NF-κB and STAT3 Pathways: Central Signalling Hubs in Inflammation-mediated Tumour Promotion and Metastasis. *EMBO Rep.* **2009**, *10* (12), 1314–1319.
 - (157) Ben-Neriah, Y.; Karin, M. Inflammation Meets Cancer, with NF-κB as the Matchmaker. *Nat. Immunol.* **2011**, *12* (8), 715–723.
 - (158) Disis, M. L. Immune Regulation of Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2010**, *28* (29), 4531–4538.
 - (159) Dunn, G. P.; Old, L. J.; Schreiber, R. D. The Three Es of Cancer Immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.* **2004**, *22*, 329–360.
 - (160) Guttridge, D. C.; Albanese, C.; Reuther, J. Y.; Pestell, R. G.; Baldwin, A. S. NF-kappaB Controls Cell Growth and Differentiation through Transcriptional Regulation of Cyclin D1. *Mol. Cell. Biol.* **1999**, *19* (8), 5785–5799.
 - (161) La Rosa, F. A.; Pierce, J. W.; Sonenshein, G. E. Differential Regulation of the c-Myc Oncogene Promoter by the NF-Kappa B Rel Family of Transcription Factors. *Mol. Cell. Biol.* **1994**, *14* (2), 1039–1044.
 - (162) Perkins, N. D. Achieving Transcriptional Specificity with NF-Kappa B. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **1997**, *29* (12), 1433–1448.
 - (163) Huber, M. A.; Azoitei, N.; Baumann, B.; Grünert, S.; Sommer, A.; Pehamberger, H.; Kraut, N.; Beug, H.; Wirth, T. NF-kappaB Is Essential for Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis in a Model of Breast Cancer Progression. *J. Clin. Invest.* **2004**, *114* (4), 569–581.
 - (164) Xie, T.-X.; Xia, Z.; Zhang, N.; Gong, W.; Huang, S. Constitutive NF-kappaB Activity Regulates the Expression of VEGF and IL-8 and Tumor Angiogenesis of Human Glioblastoma. *Oncol. Rep.* **2010**, *23* (3), 725–732.
 - (165) Yoshida, A.; Yoshida, S.; Ishibashi, T.; Kuwano, M.; Inomata, H. Suppression of Retinal Neovascularization by the NF-kappaB Inhibitor Pyrrolidine Dithiocarbamate in Mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **1999**, *40* (7), 1624–1629.
 - (166) Courtois, G.; Gilmore, T. D. Mutations in the NF-kappaB Signaling Pathway: Implications for Human Disease. *Oncogene* **2006**, *25* (51), 6831–6843.
 - (167) Rayet, B.; Gélinas, C. Aberrant Rel/Nfkb Genes and Activity in Human Cancer. *Oncogene* **1999**, *18* (49), 6938–6947.

- (168) DiDonato, J. A.; Mercurio, F.; Karin, M. NF- κ B and the Link between Inflammation and Cancer. *Immunol. Rev.* **2012**, *246* (1), 379–400.
- (169) Pflueger, D.; Terry, S.; Sboner, A.; Habegger, L.; Esgueva, R.; Lin, P.-C.; Svensson, M. A.; Kitabayashi, N.; Moss, B. J.; MacDonald, T. Y.; et al. Discovery of Non-ETS Gene Fusions in Human Prostate Cancer Using next-Generation RNA Sequencing. *Genome Res.* **2011**, *21* (1), 56–67.
- (170) Greten, F. R.; Eckmann, L.; Greten, T. F.; Park, J. M.; Li, Z.-W.; Egan, L. J.; Kagnoff, M. F.; Karin, M. IKK β Links Inflammation and Tumorigenesis in a Mouse Model of Colitis-Associated Cancer. *Cell* **2004**, *118* (3), 285–296.
- (171) Karin, M. NF-kappaB as a Critical Link between Inflammation and Cancer. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* **2009**, *1* (5), a000141.
- (172) Yang, J.; Splittgerber, R.; Yull, F. E.; Kantrow, S.; Ayers, G. D.; Karin, M.; Richmond, A. Conditional Ablation of *Ikkb* Inhibits Melanoma Tumor Development in Mice. *J. Clin. Invest.* **2010**, *120* (7), 2563–2574.
- (173) Hagemann, T.; Lawrence, T.; McNeish, I.; Charles, K. A.; Kulbe, H.; Thompson, R. G.; Robinson, S. C.; Balkwill, F. R. “Re-Educating” tumor-Associated Macrophages by Targeting NF-kappaB. *J. Exp. Med.* **2008**, *205* (6), 1261–1268.
- (174) Chefetz, I.; Holmberg, J. C.; Alvero, A. B.; Visintin, I.; Mor, G. Inhibition of Aurora-A Kinase Induces Cell Cycle Arrest in Epithelial Ovarian Cancer Stem Cells by Affecting NF κ B Pathway. *Cell Cycle Georget. Tex* **2011**, *10* (13), 2206–2214.
- (175) Alvero, A. B.; Chen, R.; Fu, H.-H.; Montagna, M.; Schwartz, P. E.; Rutherford, T.; Silasi, D.-A.; Steffensen, K. D.; Waldstrom, M.; Visintin, I.; et al. Molecular Phenotyping of Human Ovarian Cancer Stem Cells Unravels the Mechanisms for Repair and Chemoresistance. *Cell Cycle Georget. Tex* **2009**, *8* (1), 158–166.
- (176) Ihle, J. N. STATs: Signal Transducers and Activators of Transcription. *Cell* **1996**, *84* (3), 331–334.
- (177) Yu, H.; Jove, R. The STATs of Cancer--New Molecular Targets Come of Age. *Nat. Rev. Cancer* **2004**, *4* (2), 97–105.
- (178) Bowman, T.; Garcia, R.; Turkson, J.; Jove, R. STATs in Oncogenesis. *Oncogene* **2000**, *19* (21), 2474–2488.
- (179) Yu, H.; Pardoll, D.; Jove, R. STATs in Cancer Inflammation and Immunity: A Leading Role for STAT3. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9* (11), 798–809.
- (180) Aggarwal, B. B.; Kunnumakkara, A. B.; Harikumar, K. B.; Gupta, S. R.; Tharakan, S. T.; Koca, C.; Dey, S.; Sung, B. Signal Transducer and Activator of Transcription-3, Inflammation, and Cancer: How Intimate Is the Relationship? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2009**, *1171*, 59–76.
- (181) Turkson, J.; Jove, R. STAT Proteins: Novel Molecular Targets for Cancer Drug Discovery. *Oncogene* **2000**, *19* (56), 6613–6626.
- (182) Aggarwal, B. B.; Shishodia, S.; Sandur, S. K.; Pandey, M. K.; Sethi, G. Inflammation and Cancer: How Hot Is the Link? *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *72* (11), 1605–1621.
- (183) Rebouissou, S.; Amessou, M.; Couchy, G.; Poussin, K.; Imbeaud, S.; Pilati, C.; Izard, T.; Balabaud, C.; Bioulac-Sage, P.; Zucman-Rossi, J. Frequent in-Frame Somatic Deletions Activate gp130 in Inflammatory Hepatocellular Tumours. *Nature* **2009**, *457* (7226), 200–204.
- (184) Li, Y.; Du, H.; Qin, Y.; Roberts, J.; Cummings, O. W.; Yan, C. Activation of the Signal Transducers and Activators of the Transcription 3 Pathway in Alveolar Epithelial Cells Induces Inflammation and Adenocarcinomas in Mouse Lung. *Cancer Res.* **2007**, *67* (18), 8494–8503.

- (185) Ernst, M.; Najdovska, M.; Grail, D.; Lundgren-May, T.; Buchert, M.; Tye, H.; Matthews, V. B.; Armes, J.; Bhathal, P. S.; Hughes, N. R.; et al. STAT3 and STAT1 Mediate IL-11-Dependent and Inflammation-Associated Gastric Tumorigenesis in gp130 Receptor Mutant Mice. *J. Clin. Invest.* **2008**, *118* (5), 1727–1738.
- (186) Bronte-Tinkew, D. M.; Terebiznik, M.; Franco, A.; Ang, M.; Ahn, D.; Mimuro, H.; Sasakawa, C.; Ropeleski, M. J.; Peek, R. M.; Jones, N. L. Helicobacter Pylori Cytotoxin-Associated Gene A Activates the Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Pathway In Vitro and In Vivo. *Cancer Res.* **2009**, *69* (2), 632–639.
- (187) Arredondo, J.; Chernyavsky, A. I.; Jolkovsky, D. L.; Pinkerton, K. E.; Grando, S. A. Receptor-Mediated Tobacco Toxicity: Cooperation of the Ras/Raf-1/MEK1/ERK and JAK-2/STAT-3 Pathways Downstream of $\alpha 7$ Nicotinic Receptor in Oral Keratinocytes. *FASEB J.* **2006**, *20* (12), 2093–2101.
- (188) Sano, S.; Chan, K. S.; Kira, M.; Kataoka, K.; Takagi, S.; Tarutani, M.; Itami, S.; Kiguchi, K.; Yokoi, M.; Sugasawa, K.; et al. Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Is a Key Regulator of Keratinocyte Survival and Proliferation Following UV Irradiation. *Cancer Res.* **2005**, *65* (13), 5720–5729.
- (189) Grivennikov, S. I.; Karin, M. Dangerous Liaisons: STAT3 and NF-kappaB Collaboration and Crosstalk in Cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2010**, *21* (1), 11–19.
- (190) Dauer, D. J.; Ferraro, B.; Song, L.; Yu, B.; Mora, L.; Buettner, R.; Enkemann, S.; Jove, R.; Haura, E. B. Stat3 Regulates Genes Common to Both Wound Healing and Cancer. *Oncogene* **2005**, *24* (21), 3397–3408.
- (191) Park, E. J.; Lee, J. H.; Yu, G.-Y.; He, G.; Ali, S. R.; Holzer, R. G.; Osterreicher, C. H.; Takahashi, H.; Karin, M. Dietary and Genetic Obesity Promote Liver Inflammation and Tumorigenesis by Enhancing IL-6 and TNF Expression. *Cell* **2010**, *140* (2), 197–208.
- (192) Guillemin, K.; Krasnow, M. A. The Hypoxic Response: Huffing and HIFing. *Cell* **1997**, *89* (1), 9–12.
- (193) Semenza, G. L. Targeting HIF-1 for Cancer Therapy. *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3* (10), 721–732.
- (194) Ryan, H. E.; Lo, J.; Johnson, R. S. HIF-1 α Is Required for Solid Tumor Formation and Embryonic Vascularization. *EMBO J.* **1998**, *17* (11), 3005–3015.
- (195) Dehne, N.; Brüne, B. HIF-1 in the Inflammatory Microenvironment. *Exp. Cell Res.* **2009**, *315* (11), 1791–1797.
- (196) Poon, E.; Harris, A. L.; Ashcroft, M. Targeting the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) Pathway in Cancer. *Expert Rev. Mol. Med.* **2009**, *11*, e26.
- (197) Koh, M. Y.; Spivak-Kroizman, T. R.; Powis, G. HIF-1 α and Cancer Therapy. *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer* **2010**, *180*, 15–34.
- (198) Maeda, H.; Akaike, T. Nitric Oxide and Oxygen Radicals in Infection, Inflammation, and Cancer. *Biochem. Biokhimiia* **1998**, *63* (7), 854–865.
- (199) Yamanishi, Y.; Boyle, D. L.; Rosengren, S.; Green, D. R.; Zvaifler, N. J.; Firestein, G. S. Regional Analysis of p53 Mutations in Rheumatoid Arthritis Synovium. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2002**, *99* (15), 10025–10030.
- (200) Ernst, P. B.; Gold, B. D. The Disease Spectrum of Helicobacter Pylori: The Immunopathogenesis of Gastroduodenal Ulcer and Gastric Cancer. *Annu. Rev. Microbiol.* **2000**, *54*, 615–640.
- (201) Shacter, E.; Weitzman, S. A. Chronic Inflammation and Cancer. *Oncol. Williston Park N* **2002**, *16* (2), 217–226, 229; discussion 230–232.

- (202) Martins-Green, M.; Boudreau, N.; Bissell, M. J. Inflammation Is Responsible for the Development of Wound-Induced Tumors in Chickens Infected with Rous Sarcoma Virus. *Cancer Res.* **1994**, *54* (16), 4334–4341.
- (203) Moustakas, A.; Pardali, K.; Gaal, A.; Heldin, C. H. Mechanisms of TGF- β Signaling in Regulation of Cell Growth and Differentiation. *Immunol. Lett.* **2002**, *82* (1–2), 85–91.
- (204) Moreira, D. M.; Aronson, W. J.; Terris, M. K.; Kane, C. J.; Amling, C. L.; Cooperberg, M. R.; Boffetta, P.; Freedland, S. J. Cigarette Smoking Is Associated with an Increased Risk of Biochemical Disease Recurrence, Metastasis, Castration-Resistant Prostate Cancer, and Mortality after Radical Prostatectomy. *Cancer* **2014**, *120* (2), 197–204.
- (205) O’Byrne, K. J.; Dalgleish, A. G. Chronic Immune Activation and Inflammation as the Cause of Malignancy. *Br. J. Cancer* **2001**, *85* (4), 473–483.
- (206) D’Arrigo, G.; Navarro, G.; Di Meo, C.; Matricardi, P.; Torchilin, V. Gellan Gum Nanohydrogel Containing Anti-Inflammatory and Anti-Cancer Drugs: A Multi-Drug Delivery System for a Combination Therapy in Cancer Treatment. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2014**, *87* (1), 208–216.
- (207) Thun, M. J.; Namboodiri, M. M.; Calle, E. E.; Flanders, W. D.; Heath, C. W. Aspirin Use and Risk of Fatal Cancer. *Cancer Res.* **1993**, *53* (6), 1322–1327.
- (208) Langman, M. J. S.; Cheng, K. K.; Gilman, E. A.; Lancashire, R. J. Effect of Anti-Inflammatory Drugs on Overall Risk of Common Cancer: Case-Control Study in General Practice Research Database. *BMJ* **2000**, *320* (7250), 1642–1646.
- (209) Gupta, R. A.; Dubois, R. N. Colorectal Cancer Prevention and Treatment by Inhibition of Cyclooxygenase-2. *Nat. Rev. Cancer* **2001**, *1* (1), 11–21.
- (210) Harris, R. E.; Chlebowski, R. T.; Jackson, R. D.; Frid, D. J.; Ascenseo, J. L.; Anderson, G.; Loar, A.; Rodabough, R. J.; White, E.; McTiernan, A.; et al. Breast Cancer and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: Prospective Results from the Women’s Health Initiative. *Cancer Res.* **2003**, *63* (18), 6096–6101.
- (211) Baron, J. A.; Sandler, R. S. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cancer Prevention. *Annu. Rev. Med.* **2000**, *51* (1), 511–523.
- (212) García-Rodríguez, L. A.; Huerta-Alvarez, C. Reduced Risk of Colorectal Cancer among Long-Term Users of Aspirin and Nonaspirin Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. *Epidemiol. Camb. Mass* **2001**, *12* (1), 88–93.
- (213) Fitzgerald, D. J.; Fitzgerald, G. A. Historical Lessons in Translational Medicine. *Circ. Res.* **2013**, *112* (1), 174–194.
- (214) Williams, C. S.; Mann, M.; DuBois, R. N. The Role of Cyclooxygenases in Inflammation, Cancer, and Development. *Oncogene* **1999**, *18* (55), 7908–7916.
- (215) Greten, F. R.; Arkan, M. C.; Bollrath, J.; Hsu, L.-C.; Goode, J.; Miething, C.; Göktuna, S. I.; Neuenhahn, M.; Fierer, J.; Paxian, S.; et al. NF- κ B Is a Negative Regulator of IL-1 β Secretion as Revealed by Genetic and Pharmacological Inhibition of IKK β . *Cell* **2007**, *130* (5), 918–931.
- (216) Kortylewski, M.; Kujawski, M.; Wang, T.; Wei, S.; Zhang, S.; Pilon-Thomas, S.; Niu, G.; Kay, H.; Mulé, J.; Kerr, W. G.; et al. Inhibiting Stat3 Signaling in the Hematopoietic System Elicits Multicomponent Antitumor Immunity. *Nat. Med.* **2005**, *11* (12), 1314–1321.
- (217) Lin, L.; Amin, R.; Gallicano, G. I.; Glasgow, E.; Jogunoori, W.; Jessup, J. M.; Zasloff, M.; Marshall, J. L.; Shetty, K.; Johnson, L.; et al. The STAT3 Inhibitor NSC 74859 Is Effective in Hepatocellular Cancers with Disrupted TGF- β Signaling. *Oncogene* **2009**, *28* (7), 961–972.

- (218) Hedvat, M.; Huszar, D.; Herrmann, A.; Gozgit, J. M.; Schroeder, A.; Sheehy, A.; Buettner, R.; Proia, D.; Kowolik, C. M.; Xin, H.; et al. The JAK2 Inhibitor AZD1480 Potently Blocks Stat3 Signaling and Oncogenesis in Solid Tumors. *Cancer Cell* **2009**, *16* (6), 487–497.
- (219) Tanaka, T.; Narazaki, M.; Kishimoto, T. Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody, Tocilizumab, for the Treatment of Autoimmune Diseases. *FEBS Lett.* **2011**, *585* (23), 3699–3709.
- (220) Navarro-Millán, I.; Curtis, J. R. Newest Clinical Trial Results with Anti-TNF and Non-Anti-TNF Biologics for Rheumatoid Arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* **2013**, *25* (3), 384–390.
- (221) Luo, J.-L.; Maeda, S.; Hsu, L.-C.; Yagita, H.; Karin, M. Inhibition of NF-kappaB in Cancer Cells Converts Inflammation-Induced Tumor Growth Mediated by TNFalpha to TRAIL-Mediated Tumor Regression. *Cancer Cell* **2004**, *6* (3), 297–305.
- (222) Balkwill, F. Tumour Necrosis Factor and Cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9* (5), 361–371.
- (223) “Chemokine,” 29.7.2017. [Online]. Available:
<https://en.wikipedia.org/wiki/Chemokine#/media/File:ChtxChemokineStruct.png>
- (224) “Non-Selective COX 1&2 Inhibitors,” 31.7.2017. [Online]. Available:
http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/lib/exe/detail.php/aspirinmoa.png?id=non-selective_cox_1_2_inhibitors

„Svoluji k zapůjčení této práce pro studijní účely a prosím, aby byla řádně vedena evidence vypůjčovatelů.“

[illegible]